

PROGNOSTISCHER WERT DER HERZFREQUENZ- VARIABILITÄT NACH AKUTEM MYOKARDINFARKT IN DER ÄRA DER AKUTEN REPERFUSION

NEDIM SOYDAN

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Giessen

édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2007

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2007

© 2007 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890
email: redaktion@doktorverlag.de

www.doktorverlag.de

**Prognostischer Wert der Herzfrequenzvariabilität
nach akutem Myokardinfarkt in der Ära der
akuten Reperfusion**

INAUGURALDISSERTATION
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

Nedim Soydan

aus Bad Nauheim

Giessen 2006

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin

Medizinische Klinik I

Abteilung für Kardiologie,

Leiter: Prof. Dr. med. H. H. Tillmanns,

des Fachbereichs Medizin der
Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. med. Waldecker

Gutachter: PD Dr. Noll

Tag der Disputation: 13.11.2007

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
1. Einleitung	10
1.1. Allgemeine Einführung	10
1.2. Herzfrequenzvariabilität	12
1.2.1. Physiologische und elektrokardiographische Zusammenhänge	13
1.2.2. Autonome Einflüsse der HRV	13
1.2.3. Historische Entwicklung	14
1.2.4. Entwicklung der HRV nach akutem Myokardinfarkt	16
1.2.5. Bedeutung der HRV nach Myokardinfarkt	17
1.2.6. HRV und Risikostratifikation	18
1.3. Klinische Fragestellung	20
2. Methodik	22
2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.2. Probandenkollektiv	23
2.3. Zeitlicher Ablauf	25
2.4. PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)	26
2.5. Echokardiographie	27
2.6. Langzeit – EKG	27
2.6.1. Tracker®, Reynolds Medical	27
2.6.2. FD3®	28
2.7. HRV-Messung	30
2.7.1. Zeitbezogene Methoden (time domain measurement)	30
2.7.1.1. Statistische Methoden	30

2.7.2. Stabilität und Reproduzierbarkeit der HRV-Messung	33
2.7.3. Voraussetzungen der Aufzeichnung	33
2.7.3.1. EKG-Aufzeichnung	33
2.7.3.2. Bearbeitung der RR-Intervalle	34
2.7.4. Standardisierung der HRV-Messung	34
2.7.5. HRV-Report	35
2.7.5.1. HRV-Beispiele: AMI-Patienten nach PTCA	40
2.8. Datenauswertung und Statistik	41
 3. Ergebnisse	 42
3.1. SDNN	42
3.1.1. SDNN und Alter	43
3.1.2. SDNN und Geschlecht	43
3.1.3. SDNN und Infarktlokalisierung	44
3.1.4. SDNN und Gefäßerkrankung	45
3.1.5. SDNN und Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	45
3.2. RMSSD	47
3.2.1. RMSSD und Alter	48
3.2.2. RMSSD und Geschlecht	48
3.2.3. RMSSD und Infarktlokalisierung	49
3.2.4. RMSSD und Gefäßerkrankung	50
3.2.5. RMSSD und Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	51
3.3. Mortalität	52
3.3.1. Mortalität im Gesamtkollektiv	52
3.3.2. Mortalität und SDNN	54
3.3.3. Mortalität und Zykluslänge	54
3.3.4. Mortalität und RMSSD	54
3.3.5. Mortalität und Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	54
3.3.6. Mortalität und Gefäßerkrankung	55
3.3.7. Mortalität und Diabetes	55
3.3.8. Mortalität und Frauen	56

3.3.9. 4 Jahre-Mortalität - SDNN	57
3.3.10. 4 Jahre-Mortalität – RMSSD	57
3.4. Unabhängige Risikofaktoren bezüglich Gesamtmortalität	58
4. Diskussion	60
5. Zusammenfassung	65
6. Summary	67
7. Literaturverzeichnis	68
8. Lebenslauf	85
9. Danksagung	86

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: EKG-Aufzeichnung mit RR-Intervall	13
Abb. 2: Verbesserung der positiven Vorhersagegenauigkeit (positive predictive value) durch die Kombination von verschiedenen Risikofaktoren nach Bigger et al.	18
Abb. 3: Verbesserung der positiven Vorhersagegenauigkeit (positive predictive value) durch die Kombination von verschiedenen Risikofaktoren nach Farrell et al.	19
Abb. 4: FD3®-Rekorder	28
Abb. 5: Ableitung nach der Empfehlung des FD3®-Herstellers	29
Abb. 6: HRV-Report	35
Abb. 7: RR-Intervalltrend	36
Abb. 8: RR-Intervallhistogramm	37
Abb. 9: RR-Differenzhistogramm	37
Abb. 10: 3-RR-Intervallhistogramm	38
Abb. 11: Streudiagramm	38
Abb. 12: Spektrumdiagramm	39
Abb. 13: Erhaltene HRV bei einem Patienten nach AMI und PTCA	40
Abb. 14: Reduzierte HRV bei einem Patienten nach AMI und PTCA	40
Abb. 15: SDNN-Verteilung	43
Abb. 16: SDNN und Geschlecht	44
Abb. 17: SDNN und Infarktlokalisierung	44
Abb. 18: SDNN und Gefäßerkrankung	45
Abb. 19: RMSSD-Verteilung	48
Abb. 20: RMSSD und Geschlecht	49
Abb. 21: RMSSD und Infarktlokalisierung	49
Abb. 22: RMSSD und Gefäßerkrankung	50
Abb. 23: Kaplan-Meier Überlebenskurve, sowohl für Gesamtpopulation (survival), als auch für SDNN>50 ms sowie SDNN<50 ms nach früher Reperfusion mittels direkter PTCA	52
Abb. 24: Mortalität und Gefäßerkrankung	55
Abb. 25: Mortalität und Diabetes	56
Abb. 26: Mortalität im Vergleich der Geschlechter	56

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Probandenkollektiv	23
Tab. 2: TIMI-Klassifizierung	26
Tab. 3: Statistische Größen der HRV	31
Tab. 4: SDNN-Auswertung bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika	42
Tab. 5: SDNN-Gesamt bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika	46
Tab. 6: RMSSD-Auswertung bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika	47
Tab. 7: Mortalität bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika	53
Tab. 8: 4 Jahre-Mortalität – SDNN	57
Tab. 9: 4 Jahre-Mortalität – RMSSD	57
Tab. 10: Unabhängige Risikofaktoren bezüglich Gesamtmortalität	58

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACB-OP	Aorto-koronare Bypass Operation
ACS	Acute coronary syndrome (Akutes Koronarsyndrom)
AMI	Acute myocardial infarction (Akuter Myokardinfarkt)
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
CK	Kreatinkinase
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
GE	Gefäßerkrankung
HWI	Hinterwandinfarkt
HRV	Heart rate variability (Herzfrequenzvariabilität)
Hz	Hertz
KHK	Koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LZ-EKG	Langzeit-Elektrokardiogramm
ms	Millisekunde
n	Anzahl der Patienten
NN-Intervall	Abstand zweier benachbarter RR-Zacken
NSTEMI	non ST-segment elevation myocardial infarction (Nicht ST-Segment Hebungsinfarkt)
NSVT	non sustained ventricular tachycardia (Nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie)
NYHA	New York Heart Association
PTCA	Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty (Perkutane transluminale Koronarangioplastie)
RMSSD	The square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals (Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle)
RR-Intervall	Abstand zweier benachbarter RR-Zacken

Abkürzungsverzeichnis

SCD	Sudden cardiac death (plötzlicher Herztod)
SDNN	Standard deviation of all NN intervals (Standardabweichung der RR-Intervalle)
STEMI	ST-segment elevation myocardial infarction (ST-Segment Hebungsinfarkt)
Tab.	Tabelle
TIMI-Klassifizierung	thrombolysis in myocardial infarction (Einteilung Koronarperfusion)
u. a.	unter anderem; und andere
usw.	und so weiter

1. Einleitung

1.1. Allgemeine Einführung

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der akute Myokardinfarkt, stehen in den westlichen Industriestaaten, so auch in Deutschland, an oberster Stelle der Todesursachen [1, 2, 3, 4, 5].

In Deutschland ereignen sich jährlich ungefähr 400 000 akute Myokardinfarkte [6]. Unmittelbar lebensbedrohliche Phasen der koronaren Herzerkrankung werden unter dem Begriff „Akutes Koronarsyndrom“ (ACS) zusammengefasst [7, 8]. Dabei handelt es sich um die instabile Angina pectoris und den akuten Myokardinfarkt (STEMI und NSTEMI).

Eine besondere Bedeutung erlangt dabei der plötzliche Herztod [9, 10, 11, 12, 13]. Laut den Angaben des statistischen Bundesamtes versterben deutschlandweit jährlich mehr als 100 000 Menschen an plötzlichem Herztod [14, 15].

Der plötzliche Herztod kommt am häufigsten bei Kardiomyopathien, bei bestimmten Formen der koronaren Herzkrankheit und vor allem bei „Postinfarktpatienten“ vor [16, 17, 18, 19, 20, 21]. Neben der akuten Ischämie, die für einen beträchtlichen Teil des plötzlichen Herztodes nach einem akuten Myokardinfarkt verantwortlich ist, spielen Herzrhythmusstörungen eine sehr wichtige Rolle [20, 22]. Insofern ist die rechtzeitige Identifikation dieser sehr gefährdeten Population entscheidend.

Der Myokardinfarkt kommt fast immer durch den akuten, thrombotischen Verschluss einer Herzkranzarterie zustande [23]. Dem Koronararterienverschluss liegt die Ruptur eines bereits vorhandenen, atherosklerotischen Plaques zugrunde [24]. Dieser Plaque besitzt einen großen Lipidkern, eine geringe Dichte an glatten Muskelzellen, eine hohe Makrophagendichte, dünne fibröse Kappen, ungeordnetes Kollagen und eine hohe Konzentration des Gewebefaktors [25, 26, 27, 28].

Die Plaqueruptur wird unterteilt in aktive und passive Ruptur [29]. Die aktive Ruptur ist wahrscheinlich auf die Sekretion proteolytischer Enzyme durch Makrophagen zurückzuführen, wodurch die fibrösen Kappen geschwächt werden. Die passive Ruptur basiert auf physikalischen Kräften, die den schwächsten Punkt der fibrösen Kappe betreffen.

Des Weiteren wird die Plaqueerosion beschrieben, die zum akuten Koronarsyndrom führen kann. Dabei lagert sich der Thrombus auf der Plaqueoberfläche an.

Nach der Plaqueruptur und Aggregation der Thrombozyten kommt es zur Aktivierung der Blutgerinnungskaskade. Falls der Thrombus sich nicht innerhalb von wenigen Stunden auflösen sollte, oder gelingt es nicht, ihn binnen dieser Zeit zu entfernen, so entsteht ein transmuraler Myokardinfarkt.

Obwohl nach pathologischer, angioskopischer und biologischer Beurteilung die klinische Ausprägung des akuten Koronarsyndroms (instabile Angina pectoris) und des Myokardinfarktes unterschiedlich sind, besitzen beide einen gemeinsamen pathophysiologischen Mechanismus: die Ruptur oder die Erosion eines atherosklerotischen Plaques, die Anlagerung von Thromben und die distale Embolisierung unterschiedlichen Ausmaßes [30, 31, 32].

Verfahren der Wahl ist die Reperfusionstherapie, vorrangig vermittelt durch Koronarintervention oder Lyse. Das Behandlungsziel ist in der heutigen Praxis, unabhängig vom Erfolg der Pharmakotherapie, eine frühe Koronarangiographie, um durch Katheterintervention oder Bypassoperation eine koronare Revaskularisation zu erreichen [33, 34, 35].

Nach der Aufnahme ins Krankenhaus beträgt die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage 5% - 10% [36, 37]. Nach Krankenhausentlassung liegt die jährliche Mortalität bei 5% [38, 39, 40, 41, 42, 43].

Nach überlebtem Infarkt wird die Prognose der Patienten von Faktoren limitiert, die einen beträchtlichen Anteil der Todesfälle nach Infarkt darstellen. Maligne Herzrhythmusstörungen spielen dabei eine große Rolle [44]. Weitere führende kardiale Todesursachen in der Postinfarktphase sind die Herzinsuffizienz und der Re-Infarkt [45, 46, 47].

Eine Reihe von Faktoren, die ein erhöhtes Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen darstellen, sind bereits bekannt: deutlich eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion [21, 45], spontane Kammertachykardien im Langzeit-EKG [21, 45, 48], Auftreten von Spätpotentialen [38, 41, 43, 49, 50, 51] und Störung der autonomen Innervation des Herzens [52, 53, 54, 55, 56, 57].

1.2. Herzfrequenzvariabilität

Die Frequenz des gesunden Herzens ist nicht absolut regelmäßig. Demnach wird die Abweichung der Herzfrequenz von der regelmäßigen Frequenz als Herzfrequenzvariabilität bezeichnet. Die Herzfrequenz ist abhängig von vielen Faktoren. Er variiert gemäß Bewegung, physischem oder mentalem Stress. Die Intervalle zwischen normalen Sinus-Schlägen schwanken periodisch abhängig von Sympathikus- und Parasympathikus-Tonus, der Atmung, dem Blutdruck, der Thermoregulation, den Aktionen des Renin-Angiotensin-Systems, dem zirkadianen Rhythmus und anderen unbestimmten Faktoren [58]. Diese periodischen Rhythmen sind die überwiegende Quelle der Herzfrequenzvariabilität.

Andere aus der Literatur bekannte Synonyme sind Herzschlagfrequenz oder Herzratenfrequenz. In dieser Arbeit werden jedoch entweder die Bezeichnungen Herzfrequenzvariabilität, oder die Abkürzung „HRV“ (heart rate variability) verwendet.

Allgemein gilt eine hohe HRV als Zeichen des Gesunden, eine erniedrigte HRV als Prädiktor eines späteren Arrhythmieereignisses.

Moderne Langzeit-EKG-Systeme können die HRV mit hoher Präzision erfassen, analysieren und quantifizieren. Die Aufzeichnung des Langzeit-EKG's erfolgt mittels eines Festspeicherrecorders (Speicherung digitaler Daten) oder mit einem Kassettenrecorder (analoge Aufzeichnung), wonach die EDV-gestützte Auswertung folgt (näheres siehe Abschnitt 2. Methodik).

1.2.1. Physiologische und elektrokardiographische Zusammenhänge



Abb. 1: EKG-Aufzeichnung mit RR-Intervall (in ms)

Physiologisch handelt es sich bei der HRV um die Abweichung der Herzfrequenz von einer regelmäßigen Folge. Hinsichtlich der Detektierbarkeit der HRV wird das Intervall zwischen zwei benachbarten QRS-Komplexen im Elektrokardiogramm (EKG) als RR-Intervall bezeichnet, entsprechend dem Abstand zweier benachbarter RR-Zacken [56].

Anstatt RR-Intervall wird auch der Begriff NN-Intervall verwendet, der von dem Begriff „Normal-to-normal-interval“ („NN-Interval“) abgeleitet wurde.

1.2.2. Autonome Einflüsse der HRV

Die Herzfrequenz steht unter der Kontrolle des autonomen Nervensystems [59]. Der parasympathische Einfluss auf die HRV wird durch die Freisetzung von Acetylcholin vermittelt. Die muskarinen Acetylcholin-Rezeptoren antworten auf die Freisetzung mit dem Anstieg der Zellmembran-Leitfähigkeit für Kalium (K^+) [60, 61, 62]. Am Ende einer Kaskade kommt es zur Verlangsamung der diastolischen Depolarisation.

Der sympathische Einfluss wird durch die Freisetzung von Epinephrin (Adrenalin) und Norepinephrin (Noradrenalin) ausgeübt. Durch die Aktivierung der β -adrenergen Rezeptoren kommt es zur cAMP-vermittelten Phosphorylierung der Membran-Proteine und Anstieg des kardialen Calcium-Flusses [63, 64, 65]. Es resultiert eine Beschleunigung der langsamen diastolischen Depolarisation.

In Ruhebedingungen dominiert der vagale Tonus [66]. Somit ist die Abweichung der Herzfrequenz größtenteils von der vagalen Veränderung abhängig [67].

1.2.3. Historische Entwicklung

Bereits im Jahre 1735 berichtete Hales über atemsynchrone Schwankungen der Herzfrequenz [68].

Ein Jahrhundert später wurden diese Veränderungen durch Ludwig und Hering 1847 und 1869 erneut beobachtet [69].

Schlomka et al. zeigten in einer Arbeit aus dem Jahre 1937 die altersabhängige Reduktion der Herzfrequenz [70].

Erste klinische Relevanz erlangte die HRV im Jahre 1965, als Hon und Lee [71] bemerkten, dass fetaler Stress eine Änderung der RR-Intervalle zeigte, bevor irgendeine merkbare Veränderung der Herzfrequenz festgestellt wurde.

Des Weiteren wurden in den 70er Jahren eine Reihe von Untersuchungen der Kurzzeit HRV-Messung durchgeführt, um bei Patienten mit Diabetes mellitus eine autonome Neuropathie zu entdecken [72].

Auch auf die Existenz von physiologischen Rhythmen wurde große Aufmerksamkeit gerichtet [73, 74, 75, 76].

Im weiteren Verlauf bestätigten viele Studien [44, 45, 77, 78, 79] zunächst den prognostischen Stellenwert ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten nach akutem Myokardinfarkt.

Erstmalig wurde der Zusammenhang eines hohen Risikos der Postinfarkt-Sterblichkeit mit reduzierter HRV im Jahre 1977 von Wolf und Mitarbeitern dargelegt [80]. Dabei wurden bei 176 Patienten mit akutem Myokardinfarkt, kurz nach der Aufnahme auf eine koronare Überwachungsstation, die HRV ausgehend von einem kurzen EKG-Streifen (30 aufeinanderfolgende Sinuskomplexe bzw. RR-Intervalle eines 60 Sekunden EKG-Streifens) berechnet. Demnach hatten 73 Patienten mit einer HRV kleiner als 32 ms eine signifikant höhere Mortalität als Patienten mit einer größeren HRV.

Die klinische Bedeutung der HRV wurde erst Ende der 80er Jahre gewürdigt. Insbesondere durch die Arbeiten der Multicenter Post Infarction Research Group konnte 1987 bei 808 Postinfarkt-Patienten durch die HRV-Messung über 24 Stunden gezeigt werden, dass die Mortalität in der Gruppe mit einer HRV niedriger als 50 ms deutlich erhöht war, als im Vergleich zur Gruppe mit einer HRV größer 100 ms. Somit konnte nachgewiesen werden, dass die HRV einen starken und unabhängigen Prädiktor der Sterblichkeit nach akutem Myokardinfarkt darstellt [53, 81, 82].

In der Zwischenzeit wurde 1981 von Akselrod die Spektralanalyse (power spectral analysis) eingeführt, um die kardiovaskuläre Schlag-zu-Schlag-Folge besser auswerten zu können [83]. Die frequenzbezogene Analyse trug deutlich zum Verständnis des autonomen Hintergrunds der RR-Intervall-Schwankungen bei [84, 85].

Im Rahmen einer weiteren Studie der Multicenter Post Infarction Research Group bei 715 Postinfarkt-Patienten wurde vor allem die strenge Korrelation zwischen zeit- und frequenzabhängigen HRV-Parametern nachgewiesen [86].

Mitte der 90er Jahre wurden von dem Task Force Committee der European Society of Cardiology (ESC) und der North American Society of Pacing and Electrophysiology (NASPE; heute Heart Rhythm Society) Richtlinien zur physiologischen Interpretation und klinischem Einsatz der HRV herausgegeben [56].

1.2.4. Entwicklung der HRV nach akutem Myokardinfarkt

Nach einem akutem Myokardinfarkt kommt es frühzeitig zu einer Verminderung der HRV, und erst nach einigen Wochen beginnt eine Rückkehr in den Normbereich [87, 88, 89].

Im Raum stehen kardio-kardiale, sympatho-sympathische und sympatho-vagale Reflexe als mögliche Ursachen [90, 91, 92, 93]. Des Weiteren sind Veränderungen des schlagenden Herzens in Erwägung zu ziehen. Nekrotische, und somit nicht kontraktierende Segmente könnten durch mechanische Verzerrung an Sensorenden zu einem Überwiegen des Sympathikus führen [92, 93, 94].

Unmittelbar nach einem AMI (Akuter Myokardinfarkt) kann eine Reduktion der HRV [87, 95, 96, 97] festgestellt werden.

Wenn die ersten 24 Stunden nach AMI fokussiert werden, so konnten Chakko u. a. [98] darlegen, dass die HRV in den ersten Stunden höher war und in den folgenden Stunden abnahm.

In einer weiteren Studie nahm die HRV nach AMI vom ersten zum zweiten Tag signifikant ab [99].

In Patienten mit Thrombolyse nach AMI erreichte die HRV nach 60 Tagen nahezu den Normbereich [95].

Um die HRV in der Postinfarkt-Phase zur Risikostratifizierung heranzuziehen, sollte die HRV beginnend nach dem Infarkt über einen längeren Zeitraum auf mögliche Veränderungen überprüft werden.

Bisher vorliegende Arbeiten verdeutlichen eine Erniedrigung der HRV unmittelbar nach einem akuten Myokardinfarkt [87, 95, 96, 97]. Um mögliche Veränderungen der HRV im erstem Jahr nach Infarkt feststellen zu können, wurden zum Zeitpunkt des Infarktes und jeweils nach 3, 6 und 12 Monaten eine Untersuchung mittels Langzeit-EKG durchgeführt. Beobachtet wurden ein signifikanter Anstieg der HRV zwischen der ersten Messung und nach 3 Monaten [100]. Das bedeutet einen vorübergehenden Abfall der vagalen Aktivität nach AMI mit nachfolgender Erholung.

Eine HRV-Messung eignet sich ca. 1-2 Wochen nach dem Infarktereignis, d.h. vor der Entlassung aus dem Krankenhaus, um die HRV zur arrhythmie-bezogenen Risikostratifizierung heranzuziehen.

1.2.5. Bedeutung der HRV nach Myokardinfarkt

Patienten nach überlebtem AMI zeigen ein Überwiegen der sympathischen Aktivität und eine Reduktion des parasympathischen Tonus. Die sympathische Aktivität begünstigt das Auftreten von ventrikulärer Fibrillation. Hingegen scheint ein zunehmender vagaler Tonus protektiv gegen maligne ventrikuläre Tachyarrhythmien zu sein [101, 102, 103, 104].

Die HRV darf nicht nur als eine Reflexion sympathischer oder vagaler Aktivität gesehen werden. Im Rahmen eines reduzierten vagalen Tonus besteht eine strenge Assoziation mit der Pathogenese einer ventrikulären Tachyarrhythmie oder eines plötzlichen Herztodes [105].

Eine der ersten Studien, die den Zusammenhang von HRV und den Tod in der Population der Überlebenden eines Myokardinfarktes zeigen, wurde 1978 durchgeführt [80]. Ausgehend von der RR-Variabilität war die Mortalität in der Postinfarkt-Phase mit einer definierten Wahrscheinlichkeit voraussagbar.

Die klinische Bedeutung der HRV nach AMI wurde insbesondere von der Multicenter Post-Infarction Research Group dargelegt [53].

Die gleiche Gruppe stellte in einer weiteren Studie die signifikante Reduktion der parasympathischen Aktivität in Patienten nach AMI fest [89]. Diese Ergebnisse wurden durch folgende Studien bestätigt [57, 82, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112].

Patienten nach AMI, die nicht thrombolytisch behandelt wurden, wiesen eine niedrige HRV mit einem erhöhten, unabhängigen Mortalitätsrisiko auf [57]. Hingegen war die HRV in AMI-Patienten nach Thrombolyse höher als in Patienten ohne Thrombolyse [95].

Die HRV erlaubt auch Aussagen zur totalen kardialen Mortalität nach Myokardinfarkt sowie zu arrhythmischen Ereignissen (plötzlicher Herztod und ventrikuläre Tachykardie). Die Vorhersagekraft der HRV ist in diesem Zusammenhang im Vergleich zu anderen Risikostratifikationsfaktoren gleich stark bzw. überlegener [113].

In einer unselektierten Population haben Patienten mit einer niedrigen HRV ein höheres Risiko für den plötzlichen Herztod als Patienten mit erhaltener HRV [52].

1.2.6. HRV und Risikostratifikation

Der signifikante Zusammenhang zwischen erniedrigter HRV und erhöhter Mortalität ist bewiesen, aber die alleinige Aussage der HRV hinsichtlich einer Risikoabschätzung ist gering [110, 114].

Durch die Kombination von HRV mit traditionellen Risikofaktoren, u. a. LVEF und ventrikulären Arrhythmien, konnte die Risikostratifikation verbessert werden [51, 82].

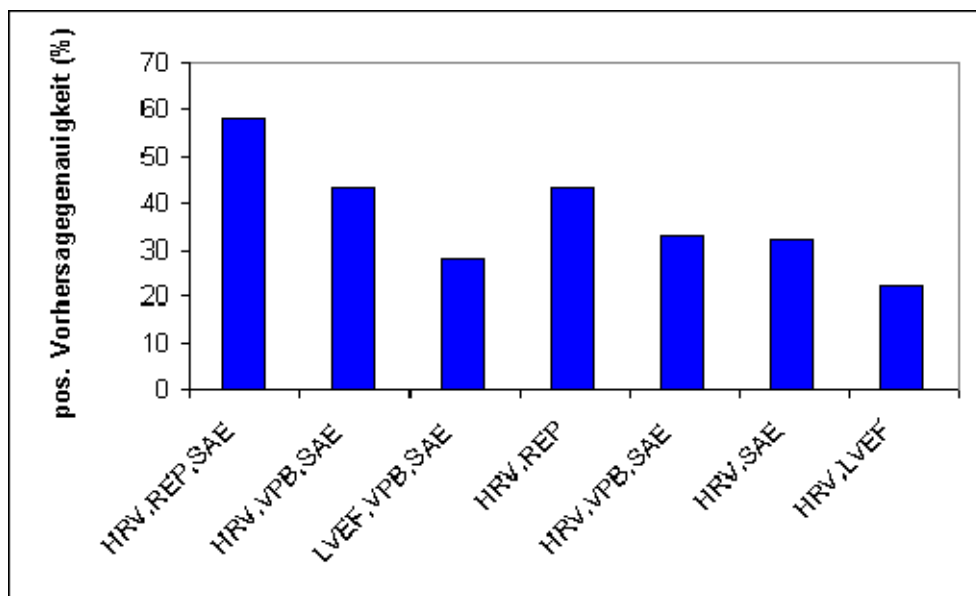


Abb. 2: Verbesserung der positiven Vorhersagegenauigkeit (positive predictive value) durch die Kombination von verschiedenen Risikofaktoren nach Bigger et al. [82, 115] (HRV: Heart rate variability; REP: Repetitive ventricular ectopic activity; SAE: Subsequent arrhythmic events; VPB: Ventricular premature beats; LVEF: Left ventricular ejection fraction)

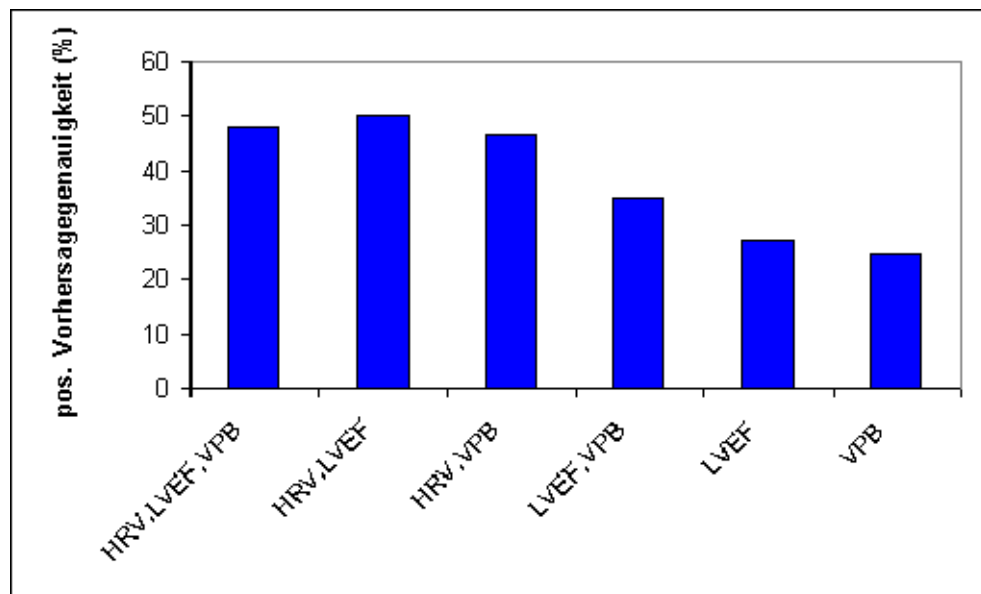


Abb. 3: Verbesserung der positiven Vorhersagegenauigkeit (positive predictive value) durch die Kombination von verschiedenen Risikofaktoren nach Farrell et al. [51] (HRV: Heart rate variability; VPB: Ventricular premature beats; LVEF: Left ventricular ejection fraction)

1.3. Klinische Fragestellung

Nach überlebtem Myokardinfarkt wird die Prognose der Patienten einerseits durch Re-Infarkte und durch das Auftreten terminaler Herzinsuffizienz, andererseits durch das Auftreten von malignen Arrhythmien bestimmt [44, 45, 46, 47].

Von klinischer Bedeutung ist die Identifikation arrhythmie-gefährdeter Patienten nach Überstehen der akuten Infarktphase. Denn insbesondere der plötzliche Herztod stellt ein zentrales Problem für den Postinfarktpatienten dar, weil sich ein beträchtlicher Teil aller Todesfälle in dieser Gruppe plötzlich ereigneten [116], vor allem kurz nach Überstehen der akuten Infarktphase [21, 117].

Der plötzliche Herztod kommt am häufigsten bei Kardiomyopathien, bei bestimmten Formen der koronaren Herzkrankheit und vor allem bei Postinfarktpatienten vor [16, 17, 18, 20, 21]. Neben der akuten Ischämie, die für einen beträchtlichen Teil des plötzlichen Herztodes nach einem akuten Myokardinfarkt verantwortlich ist, spielen Herzrhythmusstörungen (u. a. Kammerflimmern oder polymorphe ventrikuläre Tachykardien) eine entscheidende Rolle [20, 22].

Es sind noch keine Parameter bzw. keine Parameterkombinationen vorhanden, um mit einer hohen Spezifität den unbedrohten Patienten zu identifizieren.

Schlechte bzw. eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion [21, 45, 51, 82], nicht anhaltende Kammertachykardie [21, 45, 48] und eingeschränkte HRV [52, 53, 55, 56, 57] sind aus der Literatur bekannte Risikoparameter. Dabei ist die linksventrikuläre Ejektionsfraktion als der wichtigste Parameter hervorzuheben, wobei zwischen erhöhtem Risiko eines plötzlichen Herztodes und niedriger LVEF bei Postinfarktpatienten ein signifikanter Zusammenhang besteht [21, 117].

Es gibt viele Daten zu heterogenen Patientengruppen, an denen die Bedeutung der Herzfrequenzvariabilität geprüft worden war. Im Rahmen der stabilen koronaren Herzerkrankung wurde die HRV u. a. auf Unterschiede bezüglich der angewandten Parameter (zeit- oder frequenzabhängig) oder im Zeitverlauf von einigen Monaten bestimmt [118, 119, 120]. Des Weiteren bestehen ausreichende Untersuchungen bezüglich der Kardiomyopathie oder der chronischen Herzinsuffizienz [121, 122, 123, 124]. Bereits im Abschnitt 1.2.5. wurde die

Bedeutung der HRV im Hinblick auf den akuten Myokardinfarkt ausführlich dargestellt [53, 55, 57, 80, 82, 86, 95, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112].

Bis zu unserer Studie gab es keine Daten, die die HRV oder die NSVT (non sustained ventricular tachycardia = nicht anhaltende ventrikuläre Tachykardie) als arrhythmie-anzeigenden Parameter bei Patienten untersucht hatte, bei denen in der akuten Infarktphase eine komplette Revaskularisation versucht worden war [51, 55, 56, 57, 86, 95, 98, 125]. In einer Studie wurde die HRV kurz nach der direkten PTCA beurteilt. Durch die Bestimmung der HRV in den ersten 24 Stunden nach AMI konnte keine Korrelation zwischen HRV-Veränderungen während der PTCA und dem klinischen Verlauf hergestellt werden [106].

Gerade in der heutigen Zeit wird die komplette Revaskularisation bzw. die komplette Wiedereröffnung des Infarktgefäßes immer häufiger durchgeführt. Da die Rekanalisation in unserer Klinik fast immer gelingt, nämlich durch die direkte PTCA, ist es berechtigt und notwendig, die Inzidenz und Bedeutung eines so zentralen Parameters, wie die Herzfrequenzvariabilität, erneut zu evaluieren.

Deshalb wurde bei 412 Patienten, bei denen in der Infarktphase grundsätzlich eine direkte PTCA erfolgte, 11±9 Tage nach Infarkt die HRV gemessen.

Die Nachverfolgung (follow-up) der Patienten und die klinischen Ereignisse wurden dokumentiert und mit der HRV verglichen.

Zusätzlich wurden noch weitere potentielle Risikofaktoren in die Analyse eingeschleust.

2. Methodik

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einem akutem Myokardinfarkt, die innerhalb von 12 Stunden nach Symptombeginn in unsere Klinik kamen. Unmittelbar danach erfolgte ausnahmslos eine Koronarangiographie mit direkter PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty) der Infarktgefäße.

Bei symptomatischen Patienten mit einer frischen ST-Streckenhebung von > 2 mm in den präkordialen Abteilungen oder > 1 mm in den Abteilungen I, II, III, aVR, aVL und aVF mit einem Sinusrhythmus und ohne Linksschenkelblock kann die Diagnose eines akuten ST-Hebungsinfarktes gestellt werden.

Bei Patienten mit anderen Rhythmen oder einem Linksschenkelblock erfolgte die Diagnosestellung nach klinischen Kriterien.

Nach der frühen Reperfusion wurde 11±9 Tage nach überlebtem AMI die HRV-Messung, noch vor stationärer Entlassung des Patienten, durchgeführt.

Von insgesamt 412 Patienten, die die folgenden Einschlusskriterien erfüllen, liegen sowohl akut klinische, angiographische und HRV-Resultate, als auch follow-up Informationen vor. Zu diesen Einschlusskriterien gehören überlebter AMI, invasive Behandlung während der akuten Phase, Herzinsuffizienz NYHA (New York Heart Association) Stadium II bis IV und normaler Sinusrhythmus zur Zeit der HRV-Bestimmung.

Patienten mit persistierender Ischämie, die eine dringende Revaskularisation benötigten (PTCA, ACB-OP), die eine schwere Herzinsuffizienz von NYHA Stadium IV hatten, bei denen kein stabiler Sinusrhythmus vorlag, die mit Antiarrhythmika der Klasse I und III behandelt wurden oder die bereits früher einen Myokardinfarkt hatten, konnten in die Studie nicht eingeschlossen werden.

Insgesamt wurden 782 Patienten seit dem Studienbeginn 1992 gescreent, wonach 412 von ihnen die Einschlusskriterien erfüllten. Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive Verlaufsbeobachtung.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde während der ersten 2 Tage nach Intervention beurteilt und vor Entlassung erneut bestimmt. ACE-Hemmer und Beta-Blocker wurden in 81,1% bzw. 70,1% der Fälle verordnet.

Von allen Patienten lag hinsichtlich der Studie eine Einverständniserklärung vor.

2.2. Probandenkollektiv

Gesamtzahl Patienten (n)	412
Frauen : Männer	101 : 311 (24,5%:75,5%)
Alter (Jahre)	60 \pm 12 (30 – 91)
Positive Familienanamnese	143 (35%)
Rauchen	149 (36%)
Diabetes mellitus	169 (41%)
Arterielle Hypertonie	247 (60%)
Hyperlipoproteinämie	309 (75%)
Body Mass Index (kg/m ²)	27,1 \pm 3,6
Zeit vom Symptombeginn bis zur erfolgten Reperfusion (Stunden)	3,5 \pm 2,0
Vorderwandinfarkt : kein Vorderwandinfarkt	172 : 240 (42%: 58%)
1-Gefäßerkrankung	178 (43%)
2-Gefäßerkrankung	127 (31%)
3-Gefäßerkrankung	107 (26%)
TIMI Grad 0 (vor PTCA)	298 (72%)
TIMI Grad 1 (vor PTCA)	61 (15%)
TIMI Grad 2 (vor PTCA)	36 (9%)
TIMI Grad 3 (vor PTCA)	17 (4%)
PTCA versucht	393 (95%)
PTCA erfolgreich	377 (96%)
Maximale Kreatininkinase (U/l)	1077 \pm 827 (23 – 4000)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)	55 \pm 15 (10 – 80)
Sinusrhythmus-Zykluslänge (ms)	883 \pm 160 (520 – 1436)

Tab. 1: Probandenkollektiv

Von den 412 in die Analyse eingeschlossenen Patienten waren 101 (24,5%) weiblich und 311 (75,5%) männlich. Das Durchschnittsalter betrug 60 ± 12 Jahre, mit einem Altersbereich von 30 bis 91 Jahren.

Zur Beurteilung der Koronarperfusion vor PTCA wird die Graduierung nach der TIMI-Klassifizierung (siehe Abschnitt 2.4.) verwendet, die aus 4 Klassen besteht.

Die überwiegende Zahl der Patienten (72%) werden dem TIMI-Grad 0 zugeordnet. Im TIMI-Grad 1 sind 15% der Patienten enthalten. In den beiden Gruppen, TIMI-Grad 2 und 3, befinden sich 9% bzw. 4% der Patienten.

Die PTCA wurde in 393 Fällen versucht, wobei 377 (96%) Eingriffe erfolgreich waren. Bei 19 Patienten wurde die PTCA nicht angestrebt, denn 17 Patienten hatten nach der TIMI-Klassifizierung einen normalen Ein- und Abstrom des Kontrastmittels (TIMI-Grad 3). Bei einem Patienten war das entsprechende Gefäß klein und befand sich weit distal. Bei einem weiteren Patienten wurde eine intrakoronare Lyse durchgeführt.

Der maximale Kreatinkinasewert (CK max) betrug 1077 ± 827 U/l; er reichte von 23 bis 4000 U/l.

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) lag bei 55 ± 15 %, wobei die niedrigste LVEF mit 10% und die höchste mit 80% bestimmt wurde.

In diesem Patientenkollektiv wurde 11 ± 9 Tage nach Infarkt die HRV gemessen.

2.3. Zeitlicher Ablauf

Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt und Symptombeginn innerhalb von 12 Stunden werden in unserer Klinik grundsätzlich der direkten Koronarangiographie bzw. Angioplastie zugeführt. Die Patienten präsentierten sich 220 ± 164 Minuten (30 - 720) nach Symptombeginn in unserer Klinik. Insgesamt waren 86% aller Patienten innerhalb von 6 Stunden zur Aufnahme gekommen.

Die Diagnose „akuter Myokardinfarkt“ erfordert einen symptomatischen Patienten und eine frische ST-Segmentanhebung (> 2 mm in den präkordialen Ableitungen, > 1 mm in den Extremitätenableitungen) bei Patienten mit supraventrikulärem Rhythmus ohne Linksschenkelblock. Des Weiteren sind zur Evaluierung von Infarkt-Patienten biochemische Parameter unverzichtbar. Marker der Zellnekrose für die Akutphase sind Kreatinkinase (CK) und Troponin I (TNI). Bei den übrigen Patienten erfolgte die Diagnose klinisch.

Noch vor der Angioplastie wurden 5000 I.E. Heparin, 500 mg Acetylsalicylsäure und 5 mg Metoprolol verabreicht, sofern keine Kontraindikationen vorlagen.

Danach wurde eine sofortige Koronarangiographie durchgeführt. Der Koronarstatus und das Infarktgefäß wurden dokumentiert [126]. Wenn der Koronarfluss nach den TIMI-Kriterien < 3 war und eine PTCA indiziert erschien, wurde diese durchgeführt.

Die direkte PTCA wurde als „erfolgreich“ bezeichnet, wenn die Residualstenose kleiner 50% betrug.

Nach Implantation von Koronarstents (seit 1996) wurden zusätzlich Ticlopidin und Clopidogrel gegeben.

Das weitere postprozedurale Vorgehen richtete sich nach internationalen Richtlinien [127]. Die linksventrikuläre Auswurffraktion wurde während der ersten 2 Tage nach Intervention beurteilt und vor Entlassung erneut bestimmt. Nach der frühen Reperfusion erfolgte 11 ± 9 Tage nach AMI die HRV-Messung.

Eine Nachbeobachtung nach Entlassung erfolgte routinemäßig nach 30 Tagen und danach alle 6 Monate über insgesamt 4 Jahre. Dabei wurden der vitale Status und alle kardialen Ereignisse (Reinfarkt, maligne Arrhythmien, erneute Angioplastie, Bypasschirurgie) dokumentiert. Die letzten Daten, die in diese Arbeit einfließen, wurden Mitte 2002 ermittelt.

2.4. PTCA (Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)

Die Koronarperfusion wird in 4 Klassen eingeteilt. Dabei wird die Einteilung nach der TIMI-Klassifizierung (thrombolysis in myocardial infarction) verwendet [128]; siehe Tabelle 2.

Von einer erfolgreichen PTCA spricht man, wenn eine mehr als 20%ige Verbesserung des Lumendurchmessers und gleichzeitig eine Reduktion der Stenose auf unter 50% des Gefäßdiameters ohne Komplikation erreicht wird. Als gutes Ergebnis gilt eine Reststenose < 30% [129, 130, 131].

TIMI 0	Verschuß mit fehlender Darstellung im distalen Gefäßanteil
TIMI 1	Verschuß mit Darstellung von wenigen Teilen des distalen Gefäßabschnittes
TIMI 2	Darstellung des Gefäßes distal der Stenose mit verlangsamtem Fluss des Kontrastmittels im Vergleich zu anderen Gefäßarealen
TIMI 3	Normaler Ein- und Abstrom des Kontrastmittels

Tab. 2: TIMI-Klassifizierung

2.5. Echokardiographie

Die Echokardiographie stellt eine nicht invasive Methode dar, die zusätzliche diagnostische und differentialdiagnostische Informationen liefern kann. Beurteilt werden die globale linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) des Herzens, die Herzklappen, sowie die diastolische Funktion. Des Weiteren wird das Herz auf Thromben, Aneurysmen, Perikarderguss und regionale Kontraktionsstörungen der Wände untersucht.

Die Echokardiographie wurde sowohl während der ersten 2 Tage nach Intervention, als auch erneut vor Entlassung durchgeführt.

2.6. Langzeit - EKG

2.6.1. Tracker®, Reynolds Medical

Initial wurde zur HRV-Bestimmung bei den ersten 150 Patienten ein analoges Tape-Recorder-System (Tracker®, Reynolds Medical, Hertford, UK) angewandt. Dieses System produziert ein stabiles hochfrequentes Referenz-Zeitsignal, das gleichzeitig zum Tape geschickt und gespeichert wird, sodass eine off-line Korrektur der instabilen Tape-Geschwindigkeit möglich ist. Die Daten wurden mit der Excell II Software (Oxford-Instruments®, Abingdon, OX, UK) ausgewertet. Zuverlässige Messungen von RMSSD (Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle) und SDNN (Standardabweichung der RR-Intervalle) der HRV wurden durch dieses System vor Studienbeginn durchgeführt. Dabei wurde die HRV (RMSSD und SDNN) an 30 Patienten simultan aufgezeichnet, ausgewertet und mit dem digitalen Referenz-System Corasonix Predictor® (Dr. Kaiser Medizintechnik, Bad Hersfeld, Deutschland) und mit dem Tape-Recorder-System verglichen. Der Vergleich der Messungen übertraf sowohl für RMSSD-, als auch für SDNN-Werte, mit 99% einen Korrelationskoeffizienten von 0,99. Jedoch waren die SDNN-Daten von 96 Patienten technisch fehlerhaft (hoher Geräuschpegel und große Oszillationen der Grundlinie).

Nach der Auswertung von 150 Patienten wechselten wir auf einen digitalen Festspreicher-Langzeit-EKG (FD3®, Oxford Instruments, Abingdon, OX, UK).

2.6.2. FD3®



Abb. 4: FD3®–Rekorder

Der FD3®–Rekorder (Oxford Instruments, Abingdon, OX, GB) ist ein digitaler Festspeicher-Langzeit-EKG-Rekorder. Er besitzt eine Speicherkapazität von 8 MB (Megabyte). Das EKG wird über die Kanäle analog aufgezeichnet, gefiltert und verstärkt. Die A/D-Wandlung erfolgt mit einer Abtastrate von 512 Hz und einer Auflösung von 12 bit. Vom Computer wird ein repräsentativer Zyklus als Referenzzyklus (Template) gewählt, gegen den jeder Zyklus geprüft und bei einem Korrelationskoeffizienten von mindestens 0,99 für den Signalmittelungsprozess akzeptiert wird. Der Mittelungsvorgang dauert jeweils fünf Minuten und bezieht alle verwertbaren Zyklen ein. Die Rauschspannung und die Anzahl der gemittelten Schläge können nicht vorgegeben werden. Das Ergebnis (gemittelter QRS-Komplex) wird im FD3 digital gespeichert. Nach Beendigung der Messung werden die Daten mittels einer Glasfaserverbindung vom FD3 auf eine Auswerteeinheit übertragen. Sie besteht aus einem Personalcomputer, der die weitere Auswertung mit Hilfe des Programmes Oxford Medilog Exel 2 Version 9.3 von Oxford Instruments und die Datensicherung vornimmt.

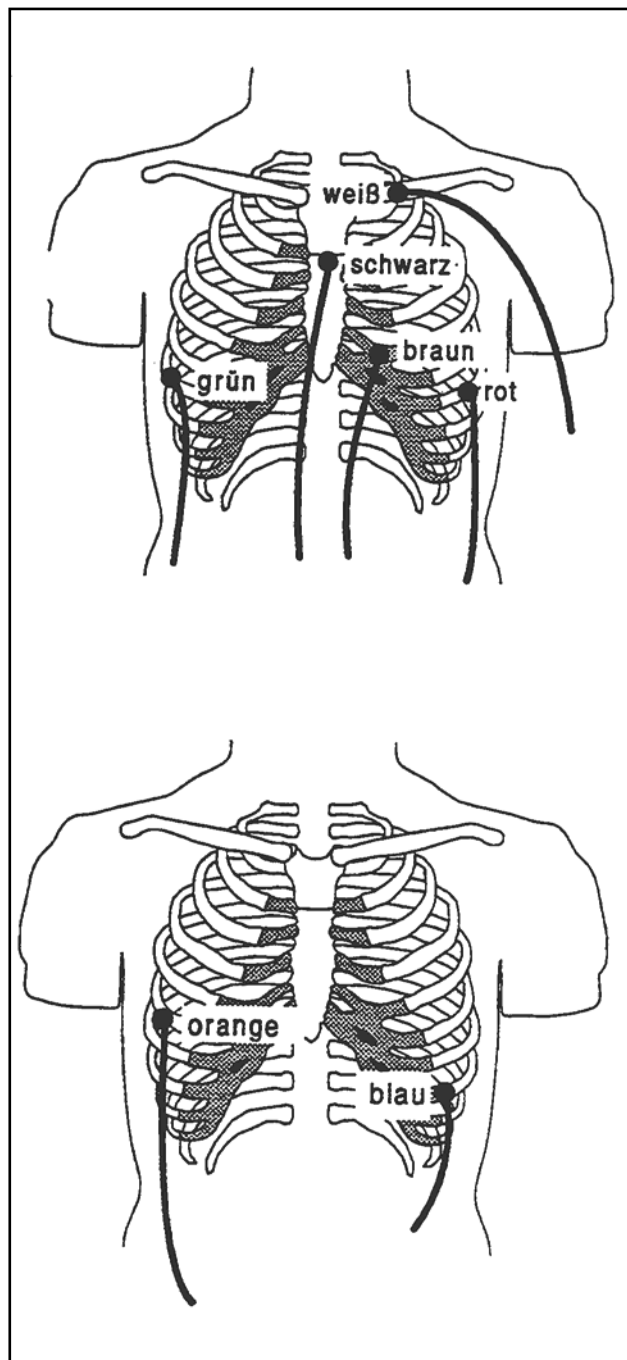


Abb. 5: Ableitung nach der Empfehlung des FD3®-Herstellers
oben: Elektrodenpositionen für Kanäle 1 und 2
unten: Elektrodenpositionen für Kanal 3

2.7 HRV-Messung

2.7.1 Zeitbezogene Methoden (time domain measurement)

Die HRV-Schwankungen können durch eine Vielzahl von Methoden bestimmt werden [56]. Die zeitbezogene Messung [56] stellt ein einfaches und stabiles Auswerteverfahren dar.

Dabei werden entweder die Herzfrequenzen zu einem bestimmten Zeitpunkt oder die Intervalle der aufeinanderfolgenden Normal-Komplexe (RR-Komplexe) bestimmt. Der Normal-Komplex stellt das Intervall zwischen benachbarten QRS-Komplexen dar, die aus Sinusknoten-Depolarisationen resultieren.

Eigentlich sollte die Zeitdifferenz zwischen aufeinanderfolgenden Sinusknotenaktivitäten die Messgröße für die HRV sein, die im EKG als P-Welle zur Darstellung kommt. Aufgrund der schweren Detektierbarkeit der P-Welle, insbesondere wegen geringer Amplitude, hat man als Kompromiss den Abstand zweier aufeinanderfolgender RR-Zacken als Basisgröße für die HRV eingesetzt.

Zu den einfachen zeitbezogenen Methoden können unter anderem der Durchschnitts-RR-Intervall, die durchschnittliche Herzfrequenz, die Differenz zwischen längstem und kürzestem RR-Intervall sowie die Differenz zwischen nächtlicher und täglicher Herzfrequenz zugerechnet werden.

Andere zeitbezogene Methoden sind zum Beispiel die Schwankungen der augenblicklichen Herzfrequenz im Zusammenhang mit Respiration, Valsalva-Versuch oder Phenylephrin-Infusion.

Diese Differenzen können entweder als Differenzen der Herzfrequenzen oder Zykluslänge beschrieben werden.

2.7.1.1. Statistische Methoden

Die statistischen Methoden [56] sind nachfolgend zusammengefasst (Tab. 3). Es ist möglich, zur Berechnung der HRV-Veränderungen entweder die komplette EKG-Aufzeichnung (24 Stunden), oder kleine Segmente (2, 5 oder 20 Minuten) zu analysieren.

Parameter	Einheit	Beschreibung
SDNN	ms	Standardabweichung der RR-Intervalle
SDANN	ms	Standardabweichung der Durchschnitts-RR-Intervalle in allen 5 Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung
SDNN Index	ms	Mittelwert der Standardabweichung der RR-Intervalle in allen 5 Minuten-Abschnitten der gesamten Aufzeichnung
RMSSD	ms	Quadratwurzel des Mittelwertes der quadrierten Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle
NN50	-	Zahl der Differenzen benachbarter RR-Intervalle mit mehr als 50 ms Abweichung vom vorangehenden Intervall
pNN50	%	Prozentsatz der Intervalle mit mindestens 50 ms Abweichung vom vorangehenden Intervall

Tab. 3: Statistische Größen der HRV

Eine der wichtigsten Variablen der HRV ist die SDNN. Sie reflektiert alle zyklischen Komponenten, die für die Veränderungen im Zeitraum der Aufzeichnung verantwortlich sind. Kurzzeitige hochfrequente Schwankungen werden genauso berücksichtigt wie tieffrequente Komponenten.

Da die totale Veränderung der HRV mit der Länge der Analyse zunimmt [132], sollten SDNN-Messungen aus Aufzeichnungen von unterschiedlicher Dauer nicht miteinander verglichen werden. Wegen der Abhängigkeit von der Länge der Aufzeichnung besitzt die SDNN bei willkürlich ausgesuchten LZ-EKG's keine gute Qualität. Eine Standardisierung der Aufzeichnungsdauer ist somit unumgänglich.

Weitere häufig benutzte Variablen sind die SDANN sowie der SDNN Index.

Beim SDANN werden langfristige Änderungen stärker gewichtet, während kurzfristige Variationen unberücksichtigt bleiben. Hinsichtlich des SDNN Index liegt das Hauptgewicht auf kurzzeitigen Änderungen, wobei längerfristige Veränderungen weitgehend vernachlässigt werden.

Ein Parameter für Kurzzeiteffekte ist die RMSSD. Sie spiegelt das Schlag-zu-Schlag Verhalten wieder. Nahezu alle anderen (langfristigen) Effekte werden

ausgeblendet. Grosse Differenzen aufeinanderfolgender RR-Intervalle erhalten durch die Quadrierung ein besonderes Gewicht.

Auch bei den statistischen Parametern NN50 und pNN50 werden, ähnlich wie bei der RMSSD, die langfristigen Effekte vernachlässigt.

Bezüglich der in dieser Arbeit nicht angewandten geometrischen oder frequenzabhängigen Methoden mit FFT (Fast Fourier Transformation) und spektralen Komponenten verweise ich hiermit auf die entsprechende Literatur [56].

2.7.2. Stabilität und Reproduzierbarkeit der HRV-Messung

Hinsichtlich der Kurzzeit-Messung ist die Stabilität der HRV aus unterschiedlichen Perspektiven zu betrachten. Nach vorübergehender Unruhe (z. B. leichte Bewegung) ist eine schnelle Rückkehr der HRV zum Ausgangsbereich festzustellen. Kräftige Auslöser (z. B. schweres Training) verlängern das Intervall bis zum Erreichen des Ausgangswerts.

Die Langzeit-Messungen über 24-Stunden zeigen sowohl bei gesunden Probanden [133, 134], als auch bei Patienten nach Herzinfarkt [135] und mit ventrikulärer Arrhythmie [136] eine große Stabilität.

2.7.3. Voraussetzungen der Aufzeichnung

2.7.3.1. EKG-Aufzeichnung

Um die physiologische und die klinische Bedeutung der HRV zu untersuchen, ist eine Standardisierung unumgänglich [56].

Um mit Kurzzeit-Aufzeichnungen zu arbeiten, sollten frequenzbezogene Methoden bevorzugt werden.

Zur Beurteilung der HF-Komponente (high frequency) ist eine Aufzeichnungsdauer von ca. 1 Minute nötig. Ungefähr 2 Minuten sollten zur Beurteilung der LF-Komponenten (low frequency) vorgesehen werden.

Demnach sollte zur Standardisierung der Kurzzeit-Parameter der HRV eine 5-Minuten-Aufzeichnung bevorzugt werden.

Zeitbezogene Methoden eignen sich vorzüglich zur Beurteilung der Langzeit-Aufzeichnung. Insbesondere bei möglicher niedriger Stabilität der Herzfrequenz-Veränderung während einer Langzeit-Aufnahme gestaltet sich die Interpretation der Daten mittels frequenzbezogener Methoden als äußerst schwierig.

Da die Tag-Nacht-Differenz ein unübersehbares Potential zum Langzeit-HRV-Wert beiträgt, sollte eine Langzeit-Aufzeichnung mindestens aus einem 18-stündigen, analysierbaren EKG bestehen, inklusive der gesamten Nacht.

2.7.3.2. Bearbeitung der RR-Intervalle

Ein Fehler durch eine Ungenauigkeit in der Abfolge der RR-Intervalle kann sich sehr stark auf die statistischen Analysen der zeit- und frequenzbasierten Methoden auswirken.

Zur Sicherstellung der korrekten Identifikation und Klassifizierung jedes QRS-Komplexes sollte die manuelle Bearbeitung der RR-Intervall-Daten erfolgen [56]. Initial wurden die Aufzeichnungen automatisch analysiert. Anschließend erfolgte eine manuelle Kontrolle und Editierung auf Arrhythmien und Artefakte.

2.7.4. Standardisierung der HRV-Messung

Die unabhängige Prüfung der kommerziellen Ausrüstung, die zur Untersuchung der HRV benötigt wird, ist unverzichtbar.

Zwei Aufzeichnungstypen sind der Standardisierung während klinischer Studien dienlich:

- a) Bearbeitung der Kurzzeit-Aufzeichnung über 5 Minuten durch frequenzbezogene Methoden
- b) Bearbeitung der Langzeit-Aufzeichnung über 24 Stunden durch zeitbezogene Methoden

Während der EKG-Aufzeichnung sollten für alle ähnliche äußere Bedingungen geschaffen werden.

Visuelle Kontrollen, manuelle Korrektur und Klassifizierung der QRS-Komplexe sind nach wie vor wichtige Bestandteile der Analyse.

2.7.5. HRV-Report

Nach der HRV-Analyse werden die Ergebnisse im HRV-Report dargestellt. Dieser beinhaltet folgende Rubriken:

Histogramme:

RR-Intervall: zeigt die Intervallverteilung

RR-Differenz: zeigt die Differenzverteilung

3 RR: zeigt die Verteilung des Durchschnitts über drei Schläge

Diagramme:

Streuungsdiagramm: zeichnet das erste RR-Intervall gegen das zweite RR-Intervall für 3 aufeinander folgende QRS-Komplexe

Spektrum: zeichnet die Häufigkeit gegen die Abweichung

Tabellen sowie RR-Intervalltrend

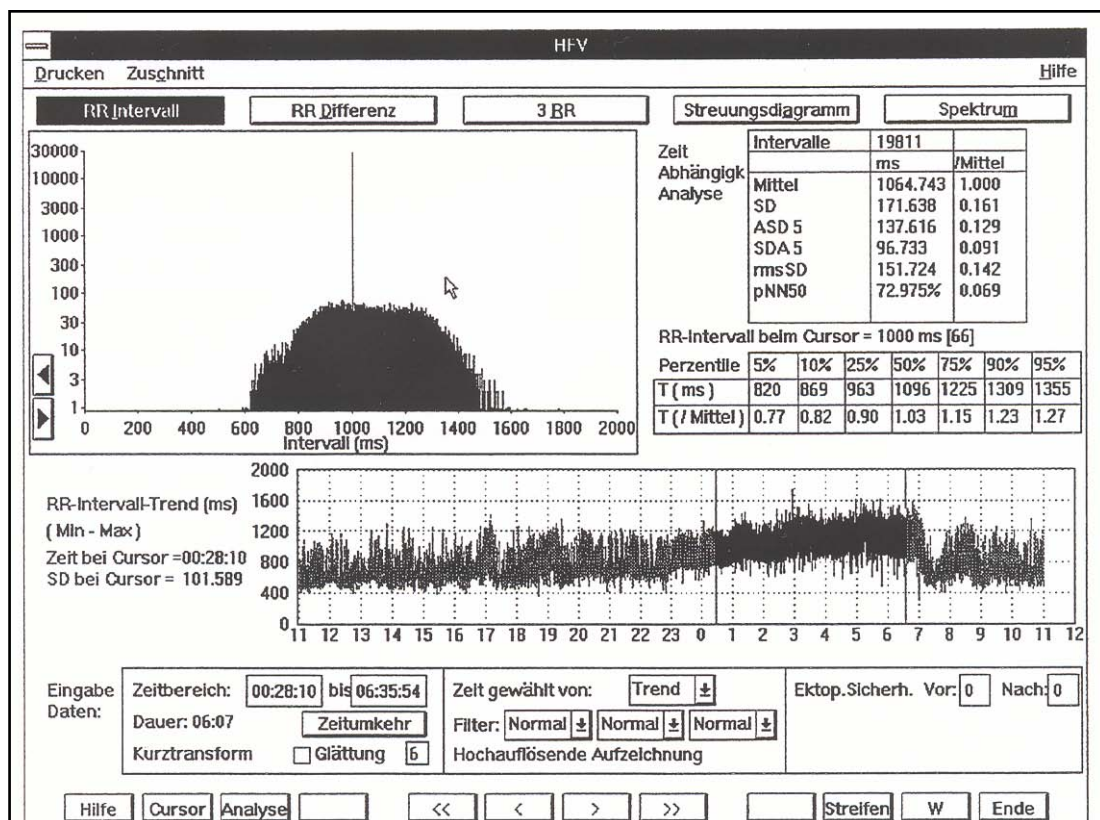


Abb. 6: HRV-Report

In der oberen Hälfte des HRV-Reports erscheinen Diagramm sowie tabellarische Ergebnisse für jede Art der Analyse-Optionen, die durch die Schaltflächen oben im Fenster angewählt werden können.

In der unteren Hälfte werden der RR-Intervalltrend sowie verschiedene Analyseparameter angezeigt. Ganz unten erschienen 12 Schaltflächen, die den Funktionstasten auf der Computer-Tastatur entsprechen.

RR-Intervalltrend

Mittels RR-Intervalltrend wird der Zeitbereich der Aufzeichnung markiert. In der Trendanzeige erscheint die gewählte Periode und die ausgeschlossene Periode. Die gewählte Periode wird durch einen Start- und Endmarkierer angezeigt.

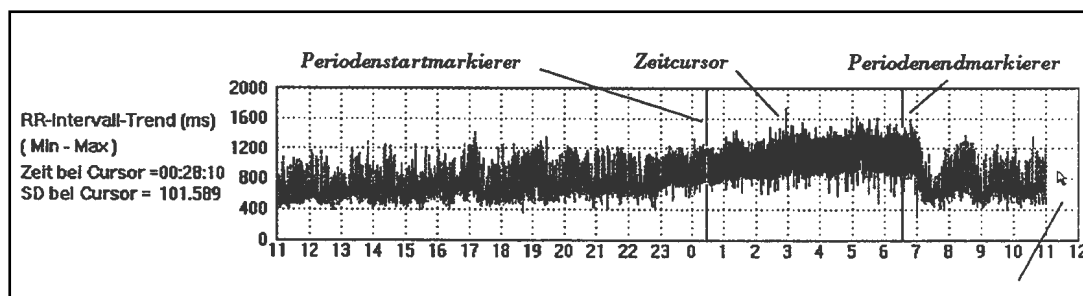


Abb. 7: RR-Intervalltrend

RR-Intervallhistogramm

Das RR-Intervallhistogramm zeigt die RR-Intervallverteilung an.

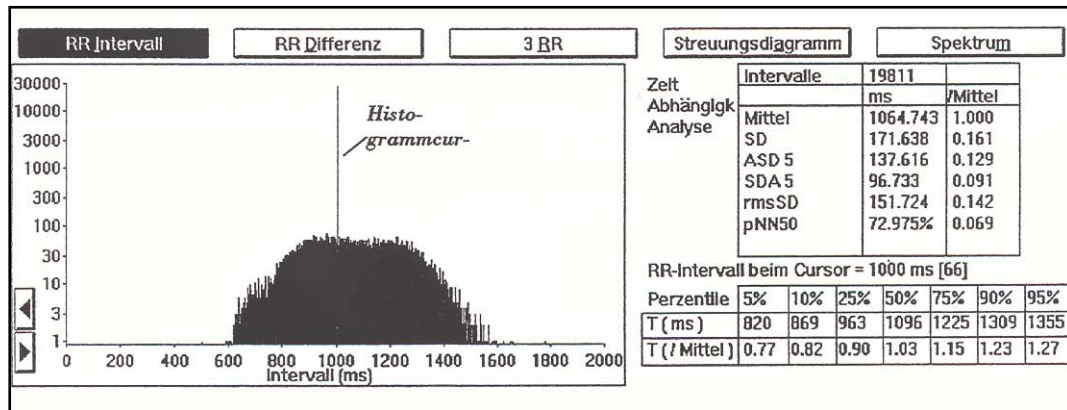


Abb. 8: RR-Intervallhistogramm

RR-Differenzhistogramm

Mittels des RR-Differenzhistogramms kann die RR-Differenzverteilung dargestellt werden.

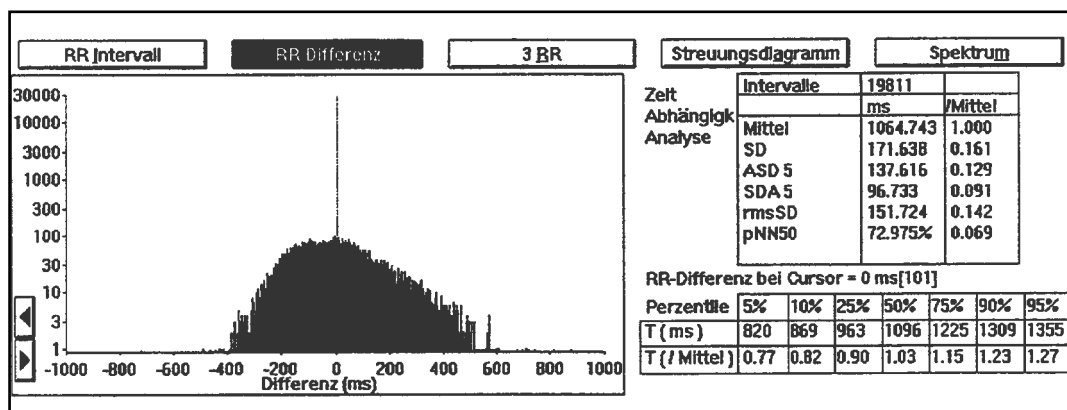


Abb. 9: RR-Differenzhistogramm

3-RR-Intervallhistogramm

Das 3 RR-Intervallhistogramm zeigt die Verteilung des Durchschnitts über drei Schläge an.

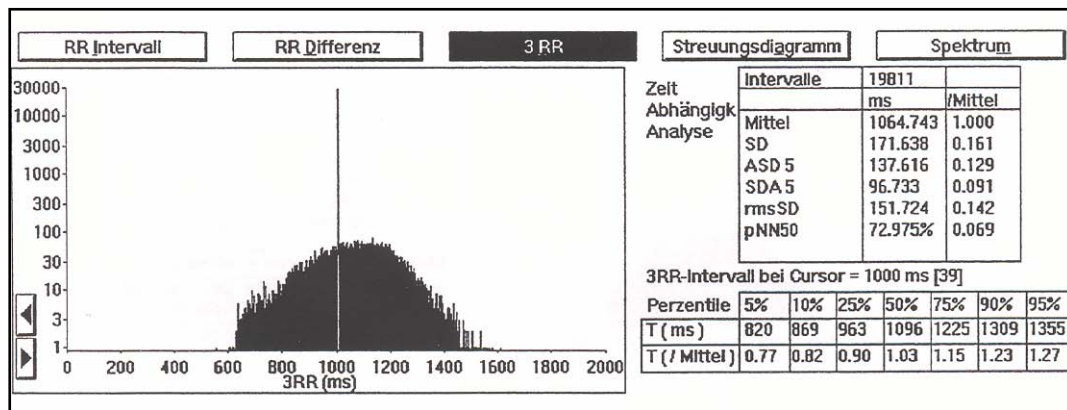


Abb. 10: 3-RR-Intervallhistogramm

Streuungsdiagramm

Das Streuungsdiagramm zeichnet das erste RR-Intervall gegen das zweite RR-Intervall für 3 aufeinander folgende QRS-Komplexe auf.

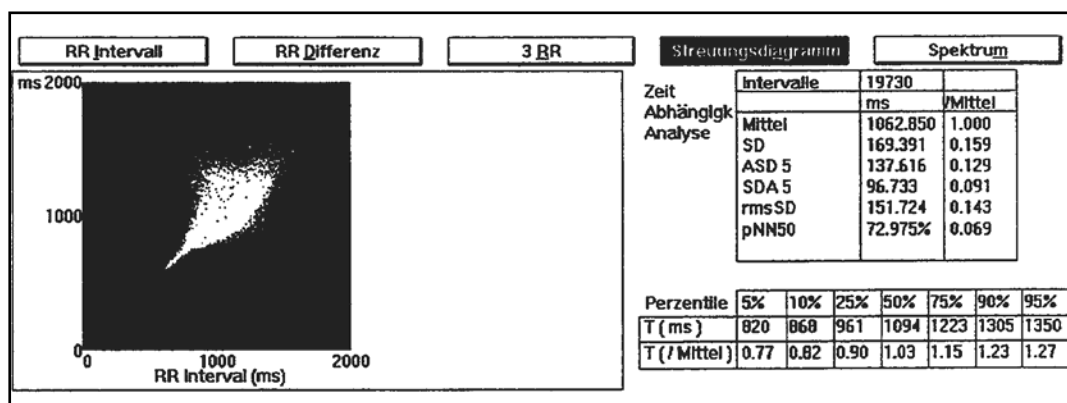


Abb. 11: Streuungsdiagramm

Spektrum

Das Spektrum zeichnet die Häufigkeit gegen die Abweichung auf. Seitlich davon befinden sich die Integrale der analysierten Frequenzbänder.

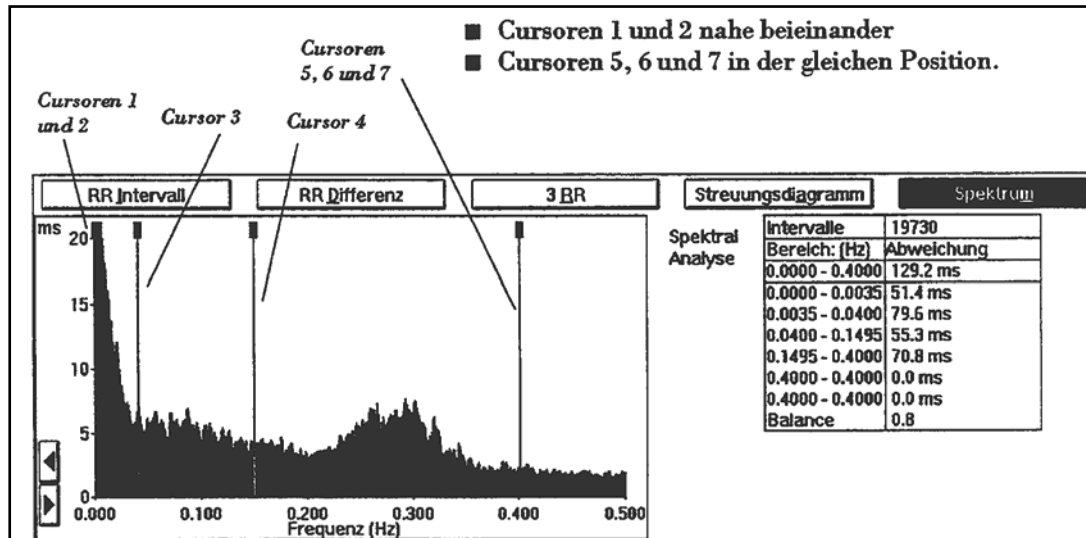


Abb. 12: Spektrumdiagramm

2.7.5.1. HRV-Beispiele: AMI-Patienten nach PTCA

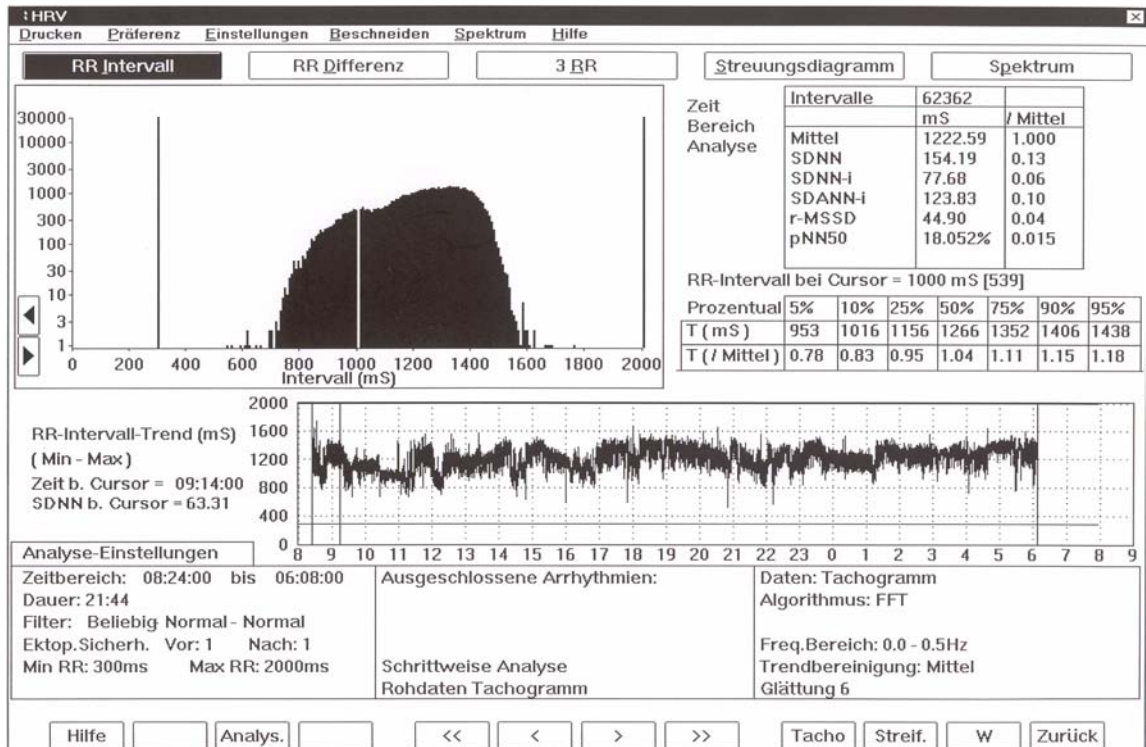


Abb. 13: Erhaltene HRV bei einem Patienten nach AMI und PTCA

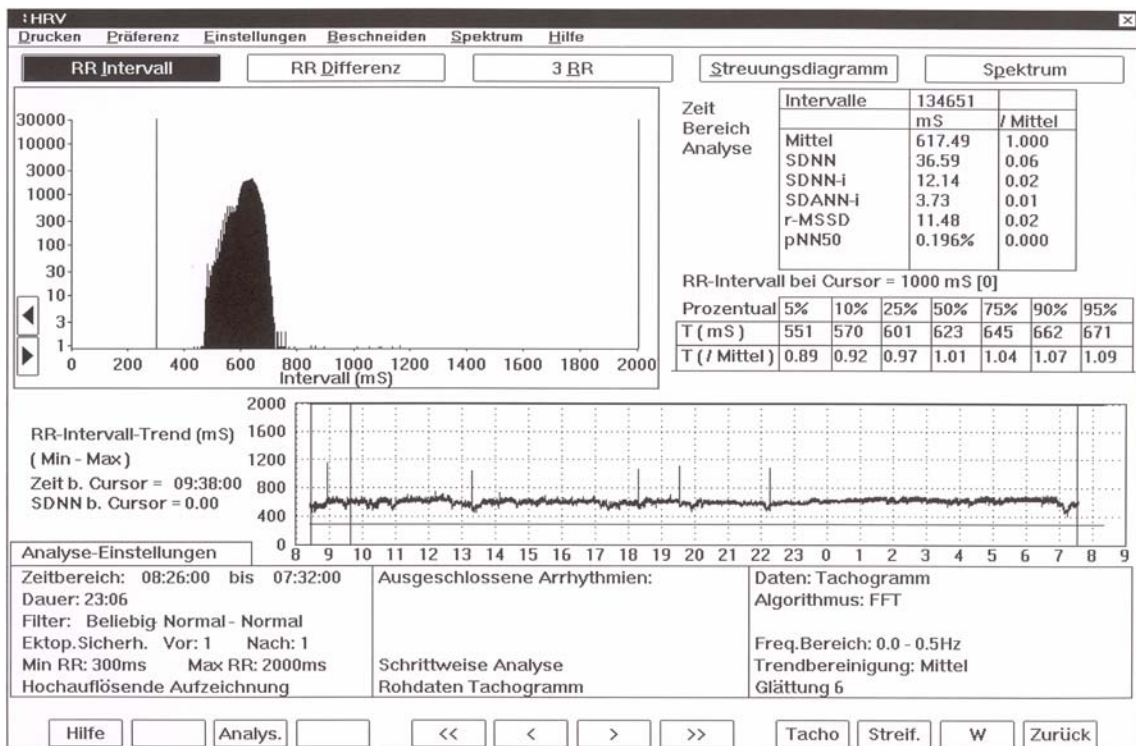


Abb. 14: Reduzierte HRV bei einem Patienten nach AMI und PTCA

2.8. Datenauswertung und Statistik

Die zeitbezogenen Daten, die im Rahmen der HRV-Analyse ermittelt wurden, konnten aus dem HRV-Report zur weiteren Verarbeitung entnommen werden. Jeder Patient erhielt einen entsprechenden Report.

Die statistische Auswertung der erfassten Daten wurde durch das kommerziell vertriebene Software-Paket PCS V2.1 der Firma Top Soft®, Hannover, Deutschland, durchgeführt.

Hinsichtlich univariabler Analyse zur Untersuchung von Unterschieden zwischen nicht-überlappenden Subgruppen wurde der paare t-Test (zweiseitig) für Normalverteilung der Daten und der X²-Test (inklusive Yates-Korrektur für kleine Probengrößen <5) für dichotomisierte Daten angewandt. Deshalb kann der Typ 1-Fehler, verursacht durch multiple Analysen, nicht ausgeschlossen werden. Die Kaplan-Meier-Analyse erfolgte zwecks follow-up und der Mantel-Haenszel X²-Test zum Vergleich von Ereignissen in verschiedenen Gruppen während des follow-up. In diesem Model wird das geprüfte Ereignis (z.B. „Gesamtmortalität“) als „0“ (Ereignis nicht eingetreten) oder als „1“ (Ereignis eingetreten) für irgendeinen Patienten hinsichtlich des follow-up bezeichnet. Der Vitalstatus („Ereignis“ 0 oder 1) war für jeden Patienten verfügbar. Die Zeit vom Beginn der Beobachtungsphase, d.h. Myokardinfarkt, bis zum Eintreten des Ereignisses, war für alle Fälle, indem das Ereignis passierte, verfügbar. Das follow-up der Patienten, ohne Ereignis während der Untersuchung wurde als ein Faktor der „Zeit“ in das Proportional Hazard Model aufgenommen. Hinsichtlich der multivariablen Regressionsanalyse wurde jeder Parameter in der Proportional Hazard Analyse geprüft, ob er eine Korrelation mit irgendeinem anderen Parameter bezüglich des Auftretens des „untersuchten Parameters“ im Zeitverlauf besitzt. Die Auswahl der Parameter, die in die Analyse eingeschleust wurden, beinhaltet allgemein verwendete „Risikofaktoren“. Sie ist in manchen Belangen willkürlich und nicht vollständig.

Zweiseitige p-Werte < 0,05 wurden als signifikant beurteilt.

3. Ergebnisse

3.1. SDNN

	SDNN > 50 ms	SDNN ≤ 50 ms	p-Wert
Patienten (n= 316)	295 (93%)	21 (7%)	
Alter (Jahre)	61±12 (30 – 87)	62±13 (31 – 84)	0,7
Männer : Frauen	217 : 78 (74%:26%)	17 : 4 (81%:19%)	0,5
HWI : VWI	182 : 113 (62%:38%)	10 : 11 (48%:52%)	0,2
1-Gefäßerkrankung 2-Gefäßerkrankung 3-Gefäßerkrankung	120 (41%) 97 (33%) 78 (26%)	7 (33%) 6 (29%) 8 (38%)	0,5
EF (%)	54±14 (10 – 80)	47±16 (25 – 79)	0,04*

Tab. 4: SDNN-Auswertung bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika (*signifikant)

Der durchschnittliche SDNN-Wert und die Standardabweichung für das Gesamtkollektiv (Tab. 9.) betrug 94±30 ms. Die SDNN bewegte sich in einem Bereich von 14 bis 155 ms. Hinsichtlich der HRV-Auswertung gilt ein SDNN größer als 100 ms als Normbefund, kleiner als 100 ms als pathologisch und kleiner als 50 ms als hoch pathologisch [56]. Nur 316 SDNN-Ergebnisse der 412 in die Studie eingeschlossenen Patienten waren auswertbar, denn bei 96 Patienten waren die SDNN-Daten durch hohen Geräuschpegel und große Oszillationen der Grundlinie technisch fehlerhaft (siehe Abschnitt Methodik, 2.6.1). Von diesen Patienten hatten 295 (93%) eine SDNN, die größer als 50 ms war; bei 21 (7%) Patienten lag die SDNN bei 50 ms oder niedriger.

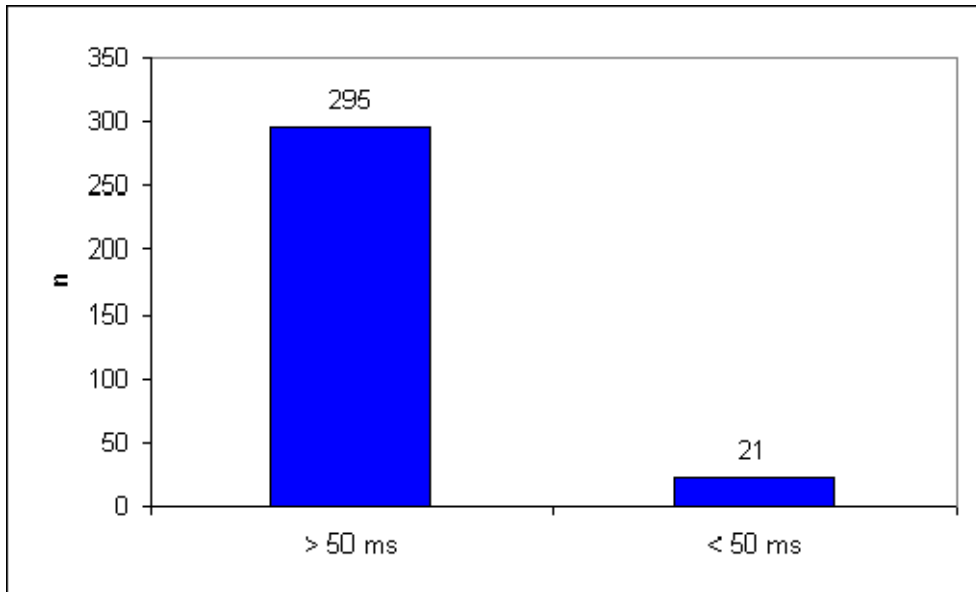


Abb. 15: SDNN-Verteilung

3.1.1. SDNN und Alter

Das Durchschnittsalter bei Patienten mit SDNN > 50 ms lag bei 61 ± 12 Jahren. Demgegenüber war das Durchschnittsalter in der Gruppe SDNN ≤ 50 ms mit 62 ± 13 Jahren etwas höher. Ein signifikanter Unterschied wurde nicht festgestellt ($p = 0,7$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.1.2. SDNN und Geschlecht

Auf die Gruppe SDNN > 50 ms entfielen 217 (74%) Männer und 78 (26%) Frauen. Unter den Patienten mit SDNN ≤ 50 ms befanden sich 17 (81%) Männer und 4 (19%) Frauen. Hinsichtlich SDNN und Geschlecht gab es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,5$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

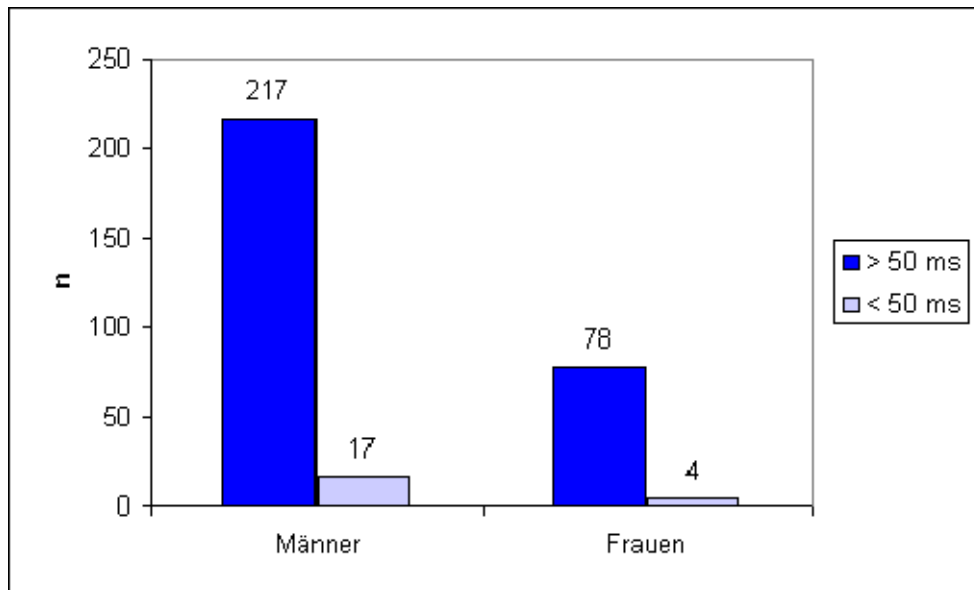


Abb. 16: SDNN und Geschlecht

3.1.3. SDNN und Infarktlokalisierung

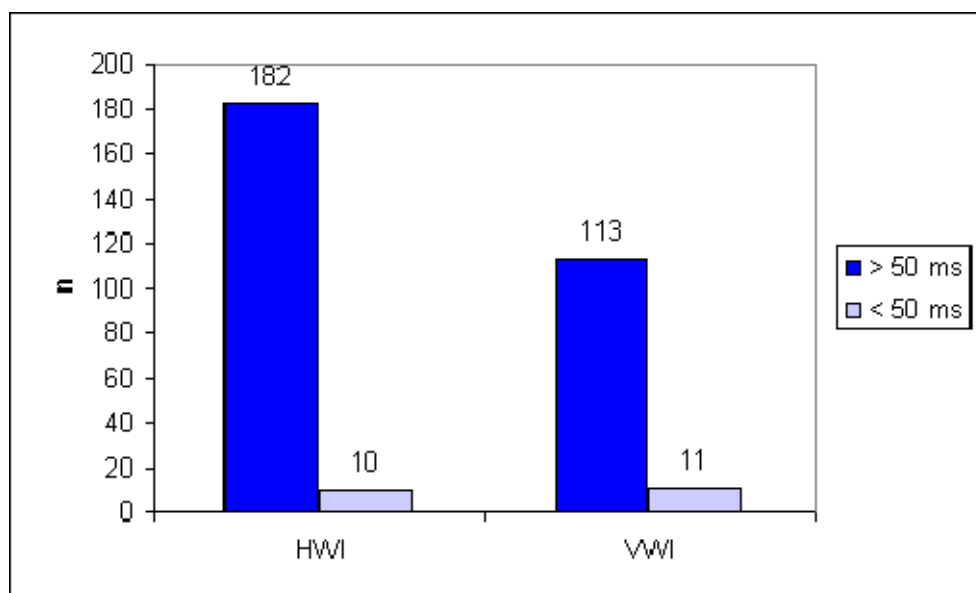


Abb. 17: SDNN und Infarktlokalisierung (HWI= Hinterwandinfarkt, VWI= Vorderwandinfarkt)

Von den Patienten mit SDNN > 50 ms hatten 182 (62%) einen Hinterwandinfarkt und 113 (38%) einen Vorderwandinfarkt. Bei den 21 Patienten, die eine SDNN \leq

50 ms aufwiesen, hatten 10 (48%) einen Hinterwandinfarkt und 11 (52%) einen Vorderwandinfarkt. Die Werte hinsichtlich der Infarktlokalisation unterschieden sich nicht signifikant ($p=0,2$; zweiseitig, ungepaarter t-Test).

3.1.4. SDNN und Gefäßerkrankung

Auf die Gruppe mit $SDNN > 50$ ms entfielen 120 (41%) Patienten mit 1-Gefäßerkrankung, 97 (33%) Patienten mit 2-Gefäßerkrankung und 78 (26%) Patienten mit 3-Gefäßerkrankung.

Demgegenüber hatten in der Gruppe $SDNN \leq 50$ ms 7 (33%) Patienten eine 1-Gefäßerkrankung, 6 (29%) Patienten eine 2-Gefäßerkrankung und 8 (38%) Patienten eine 3-Gefäßerkrankung. Eine Signifikanz konnte nicht festgestellt werden ($p=0,5$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

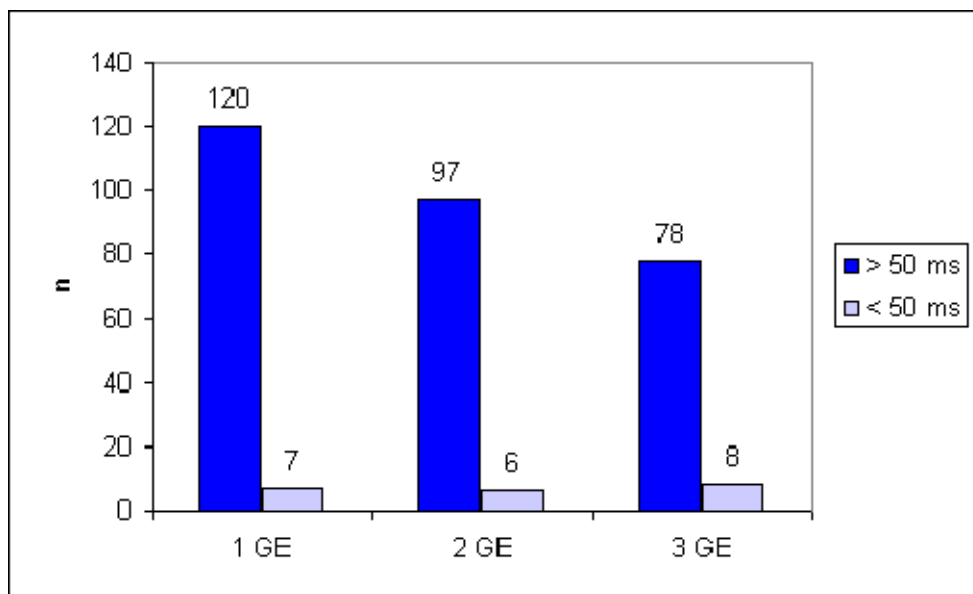


Abb. 18: SDNN und Gefäßerkrankung (GE= Gefäßerkrankung)

3.1.5. SDNN und Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei Patienten mit $SDNN > 50$ ms lag bei $54 \pm 14\%$; sie reichte von 10 bis 80%. Bei den Patienten mit $SDNN \leq 50$ ms war die Ejektionsfraktion deutlich niedriger. Sie betrug $47 \pm 16\%$ mit einem Bereich von 25 bis 79%. Somit konnte zwischen der SDNN und der

linksventrikulären Ejektionsfraktion eine Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,04$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

	SDNN (ms)	p-Wert
Alle Patienten	94 \pm 30	--
Diabetes Kein Diabetes	89 \pm 35 95 \pm 29	0,17
Männer Frauen	102 \pm 40 95 \pm 35	0,5
Nicht-Vorderwandinfarkt Vorderwandinfarkt	99 \pm 31 87 \pm 29	0,006*
Eingefäßerkrankung Mehrgefäßerkrankung	107 \pm 41 95 \pm 37	0,008*
LVEF > 40% LVEF < 40%	97 \pm 30 79 \pm 30	<0,001*

Tab. 5: SDNN-Gesamt bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika
(*signifikant)

Die SDNN bei Diabetikern (89 \pm 35 ms) war niedriger als bei Nicht-Diabetikern (95 \pm 29 ms). Ein signifikanter Unterschied lag jedoch nicht vor ($p = 0,17$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

Männer hatten einen höheren SDNN-Wert als Frauen (102 \pm 40 ms bzw. 95 \pm 35 ms), aber ohne eine Signifikanz ($p = 0,5$).

Die SDNN bei Patienten mit Vorderwandinfarkt (87 \pm 29 ms) war niedriger als mit Nicht-Vorderwandinfarkt (99 \pm 31 ms); ein signifikanter Unterschied konnte festgestellt werden ($p = 0,006$).

Auch die Unterschiede zwischen Ein- und Mehrgefäßerkrankung (107 \pm 41 bzw. 95 \pm 37 ms) sind signifikant ($p = 0,008$).

Patienten mit einer LVEF > 40% besitzen im Vergleich zu Patienten mit einer LVEF < 40% eine höhere SDNN (97 \pm 30 bzw. 79 \pm 30 ms). Der p-Wert ($p < 0,001$) ist signifikant.

3.2. RMSSD

	RMSSD > 15 ms	RMSSD ≤ 15 ms	p-Wert
Patienten (n= 412)	328 (80%)	84 (20%)	
Alter (Jahre)	60±12 (30 – 89)	62±12 (33 – 91)	0,3
Männer : Frauen	250 : 78 (76%:24%)	61 : 23 (73%:27%)	0,05
HWI : VWI	193 : 135 (59%:41%)	47 : 37 (56%:44%)	0,06
1-Gefäßerkrankung 2-Gefäßerkrankung 3-Gefäßerkrankung	146 (44%) 107 (33%) 75 (23%)	32 (38%) 20 (24%) 32 (38%)	0,02*
EF (%)	56±15 (10 – 80)	52±14 (20 – 80)	0,08

Tab. 6: RMSSD-Auswertung bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika (*signifikant)

Für das Gesamtkollektiv ergaben sich hinsichtlich der RMSSD (Tab. 8.) folgende Mittelwerte und Standardabweichungen. Der durchschnittliche RMSSD-Wert betrug 34±32 ms. Die Werte reichten von 2 bis 234 ms.

Als Normwert für die HRV-Auswertung gilt ein RMSSD grösser als 15 ms. Von den 412 Patienten hatten 328 (80%) einen RMSSD über 15 ms. Bei den übrigen 84 (20%) Patienten lag das RMSSD entweder bei 15 ms, oder war kleiner.

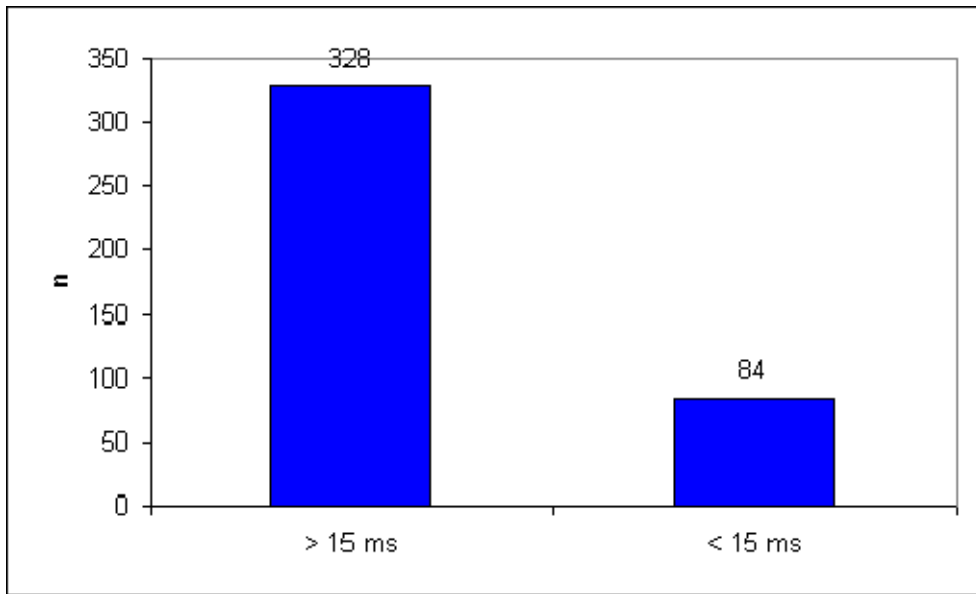


Abb. 19: RMSSD-Verteilung

3.2.1. RMSSD und Alter

Bei den 328 Patienten mit einem RMSSD im Normbereich lag das Durchschnittsalter bei 60 ± 12 Jahren. In der Gruppe mit RMSSD kleiner oder gleich 15 ms war das Durchschnittsalter mit 62 ± 12 Jahren etwas höher. Diese Werte waren nicht signifikant ($p = 0,3$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.2.2. RMSSD und Geschlecht

Auf die Gruppe RMSSD > 15 ms entfielen 250 (76%) Männer und 78 (24%) Frauen. Die zweite Gruppe mit RMSSD ≤ 15 ms vereinigte 61 (73%) Männer und 23 (27%) Frauen auf sich. Dabei zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied. ($p = 0,05$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

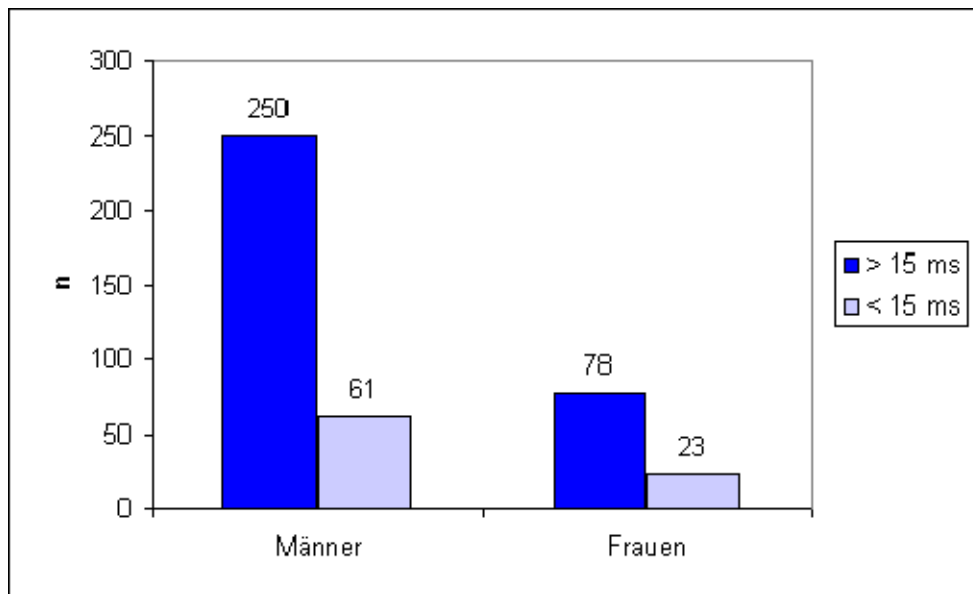


Abb. 20: RMSSD und Geschlecht

3.2.3. RMSSD und Infarktlokalisierung

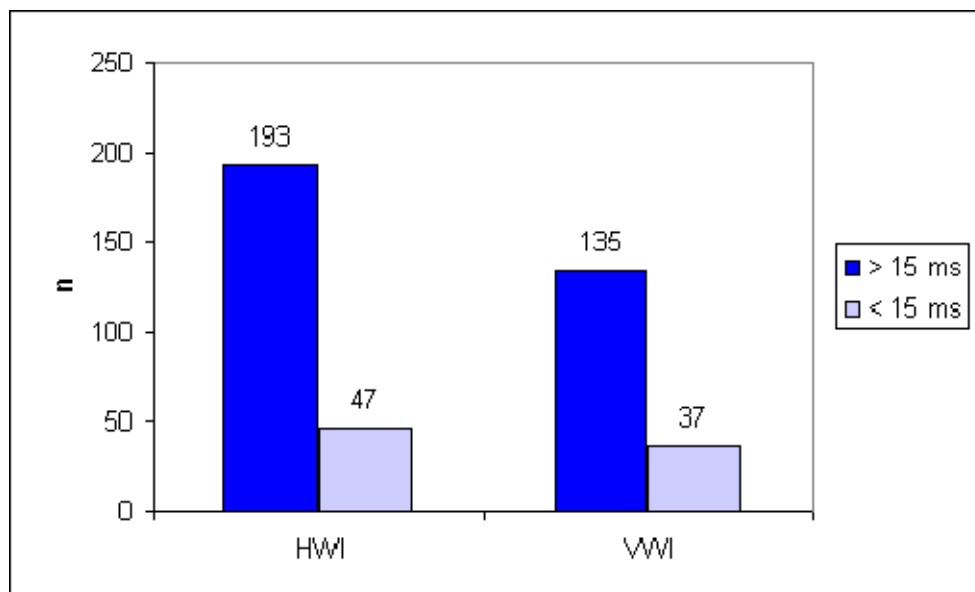


Abb. 21: RMSSD und Infarktlokalisierung (HWI= Hinterwandinfarkt, VWI= Vorderwandinfarkt)

In der Gruppe $RMSSD > 15$ ms hatten 193 (59%) Patienten einen Hinterwandinfarkt und 135 (41%) Patienten einen Vorderwandinfarkt. Auch Patienten mit einem $RMSSD \leq 15$ ms hatten häufiger einen Hinterwandinfarkt, 47 (56%) an der Zahl. Demgegenüber wiesen 37 (44%) Patienten einen Vorderinfarkt auf. Die Infarktlokalisation zeigte keine Signifikanz ($p = 0,06$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.2.4. RMSSD und Gefäßerkrankung

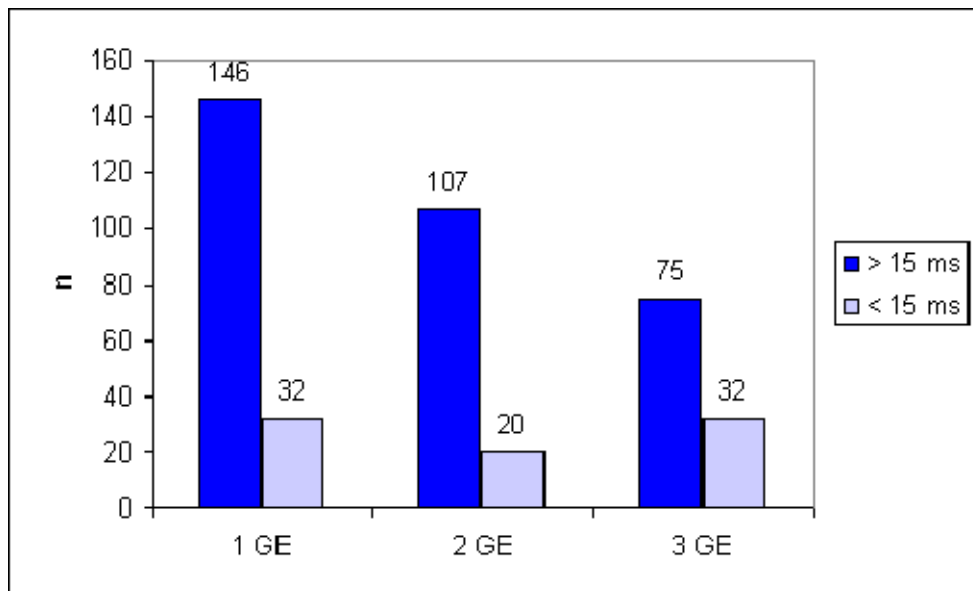


Abb. 22: RMSSD und Gefäßerkrankung (GE= Gefäßerkrankung)

Die 328 Patienten mit einem $RMSSD > 15$ ms verteilten sich folgendermaßen bezüglich der Anzahl der Gefäßerkrankungen: 146 (44%) Patienten hatten eine 1-Gefäßerkrankung, 107 (33%) Patienten eine 2-Gefäßerkrankung und 75 (23%) Patienten eine 3-Gefäßerkrankung.

In der Gruppe der $RMSSD \leq 15$ ms hatten 32 (38%) Patienten eine 1-Gefäßerkrankung, 20 (24%) Patienten eine 2-Gefäßerkrankung und 32 (38%) Patienten eine 3-Gefäßerkrankung. Bei RMSSD und der Anzahl der Gefäßerkrankung zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,02$).

3.2.5. RMSSD und Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die durchschnittliche linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei $\text{RMSSD} > 15 \text{ ms}$ betrug $56 \pm 15\%$ mit einem Bereich von 10-80%. Bei den Patienten mit $\text{RMSSD} \leq 15 \text{ ms}$ lag die linksventrikuläre Ejektionsfraktion bei $52 \pm 14\%$; sie reichte von 20-80%. Zwischen RMSSD und linksventrikulärer Ejektionsfraktion ist keine Signifikanz festzustellen ($p = 0,08$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.3. Mortalität

3.3.1. Mortalität im Gesamtkollektiv

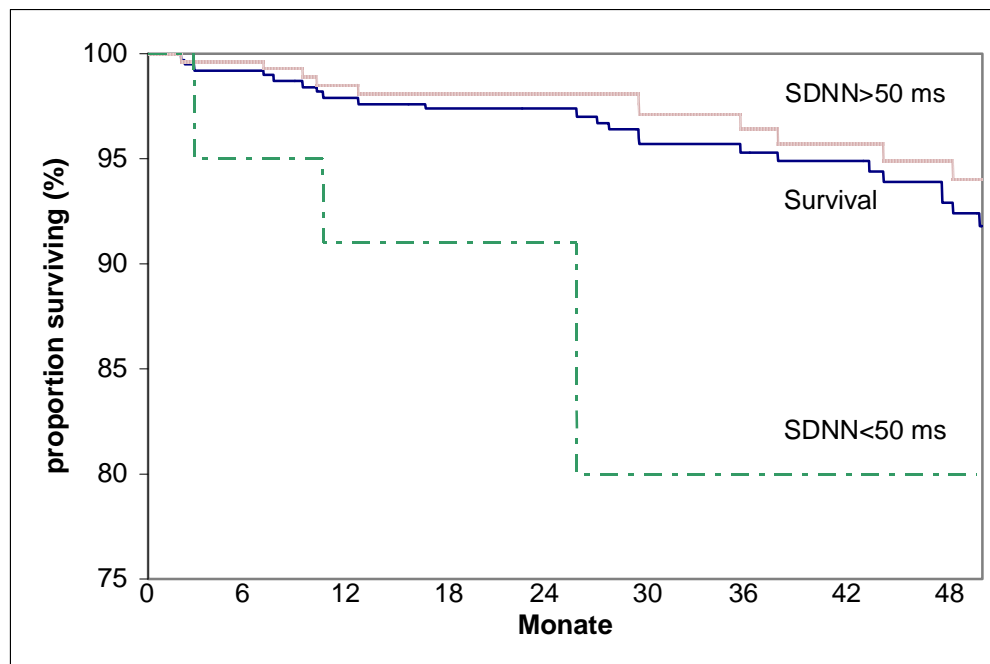


Abb. 23: Kaplan-Meier Überlebenskurve, sowohl für Gesamtpopulation (survival), als auch für SDNN>50 ms sowie SDNN<50 ms in AMI nach früher Reperfusion mittels direkter PTCA

Um die Mortalität im Gesamtkollektiv beurteilen zu können, wurde ein follow-up über 4 Jahre erstellt. Alle 412 Patienten, die grundsätzlich einer direkten PTCA zugeführt wurden, überlebten die ersten 30 Tage. Nach einem Jahr waren 2,4% der Patienten verstorben. Am Ende des 2. Jahres betrug die Rate der verstorbenen im Gesamtkollektiv 3%. Nach 3 Jahren lag die Mortalitätsrate bei 5%. Am Ende des 4. Jahres waren 9% der in die Studie eingeschlossenen Patienten verstorben.

Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug $4,3 \pm 3$ Jahre. Die letzte Aktualisierung der Daten fand Mitte 2002 statt.

Ergebnisse

Unter den 31 (7,5%) Todesfällen waren 24 kardialer Genese. Lediglich 3 der Todesfälle und einer der 24 kardialen Ereignisse waren durch ein SDNN < 50 ms sowie 5 der 31 Gesamt-Todesfälle durch eine RMSSD < 15 ms vorhersagbar.

Die 4-Jahresmortalität in den jeweiligen SDNN- und RMSSD-Gruppen wird nachfolgend (Ergebnisse, 3.3.9 und 3.3.10) behandelt.

	Todesfälle	Überlebende	p-Wert
n= 412	31 (7,5%)	381 (92,5%)	
SDNN (ms)	81±33 (20 - 159)	102±39 (14 - 294)	0,02*
Hfmean (ms)	834±183 (525 – 1323)	887±157 (500 – 1436)	0,04*
RMSSD (ms)	39±37 (5 – 168)	34±31 (2 – 383)	0,4
1 GE 2 GE 3 GE	13 (42%) 8 (26%) 10 (32%)	165 (43%) 119 (31%) 97 (26%)	0,7
Diabetes	8 : 23 (26%:74%)	71 : 310 (19%:81%)	0,3
Frauen	8 : 23 (26%:74%)	101 : 280 (27%:73%)	0,9
EF (%)	45 + 16 (20 - 80)	56 + 14 (10 – 80)	0,002*

Tab. 7: Mortalität bezüglich verschiedener klinischer Charakteristika (*signifikant)

3.3.2. Mortalität und SDNN

In der Gruppe der Todesfälle betrug die durchschnittliche SDNN 81 ms und die Standardabweichung 33 ms. Demgegenüber lag die durchschnittliche SDNN unter den Überlebenden bei 102 ms und die Standardabweichung bei 39 ms. Demnach lässt sich eine hohe Signifikanz zwischen der Mortalität und der SDNN feststellen ($p = 0,02$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.3.3. Mortalität und Zykluslänge

Die mittlere Zykluslänge betrug bei den 31 verstorbenen Patienten 834 ms mit einer Bandbreite von 525 bis 1323 ms. Unter den Überlebenden dagegen war die mittlere Zykluslänge höher; sie lag bei 887 ms, und reichte von 500 bis 1436 ms. Zwischen Mortalität und mittlerer Zykluslänge besteht eine Signifikanz ($p = 0,04$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.3.4. Mortalität und RMSSD

Die RMSSD betrug bei den Verstorbenen durchschnittlich 39 ± 37 ms und bei den Überlebenden 34 ± 31 ms. Bezüglich der Mortalität und der RMSSD gibt es keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,4$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.3.5. Mortalität und Linksventrikuläre Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion betrug bei den Verstorbenen 45 ± 16 %, mit einer Bandbreite von 20 bis 80%. In der Gruppe der Überlebenden lag sie bei 56 ± 14 %, sie reichte von 10 bis 80%. Zwischen der Mortalität und der linksventrikulären Ejektionsfraktion kann eine hohe Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,002$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.3.6. Mortalität und Gefäßerkrankung

Unter den 31 verstorbenen Patienten hatten 13 (42%) Patienten eine 1-Gefäßerkrankung und 8 (26%) Patienten eine 2-Gefäßerkrankung. Bei 10 (32%) Patienten wurde eine 3-Gefäßerkrankung festgestellt.

In der Gruppe der Überlebenden wurden bei 165 (43%) Patienten eine 1-Gefäßerkrankung, bei 119 (31%) Patienten eine 2-Gefäßerkrankung und bei 97 (26%) Patienten eine 3-Gefäßerkrankung festgestellt. Ein signifikanter Unterschied konnte nicht ausgemacht werden ($p=0,7$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

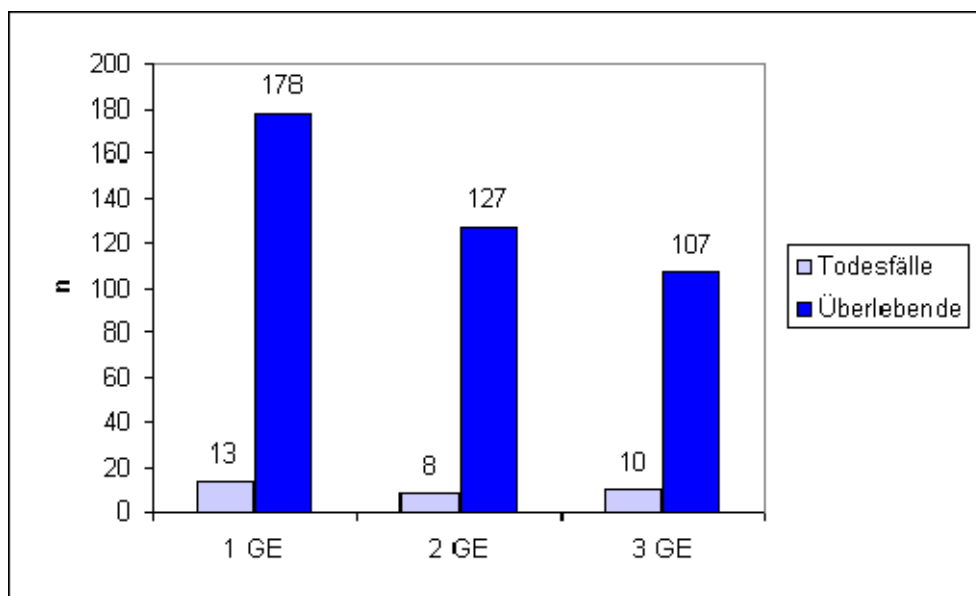


Abb. 24: Mortalität und Gefäßerkrankung

3.3.7. Mortalität und Diabetes

Unter den Überlebenden waren 71 (19%) Patienten an Diabetes erkrankt. In der Gruppe der Verstorbenen hatten 8 (26%) Patienten einen Diabetes mellitus. Eine Signifikanz konnte nicht festgestellt werden ($p=0,3$; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

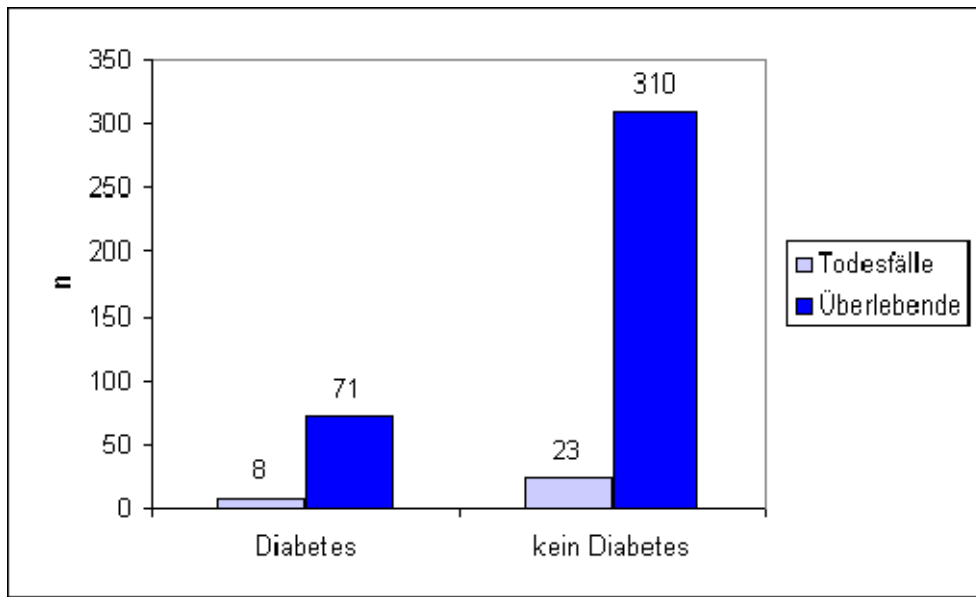


Abb. 25: Mortalität und Diabetes

3.3.8. Mortalität und Frauen

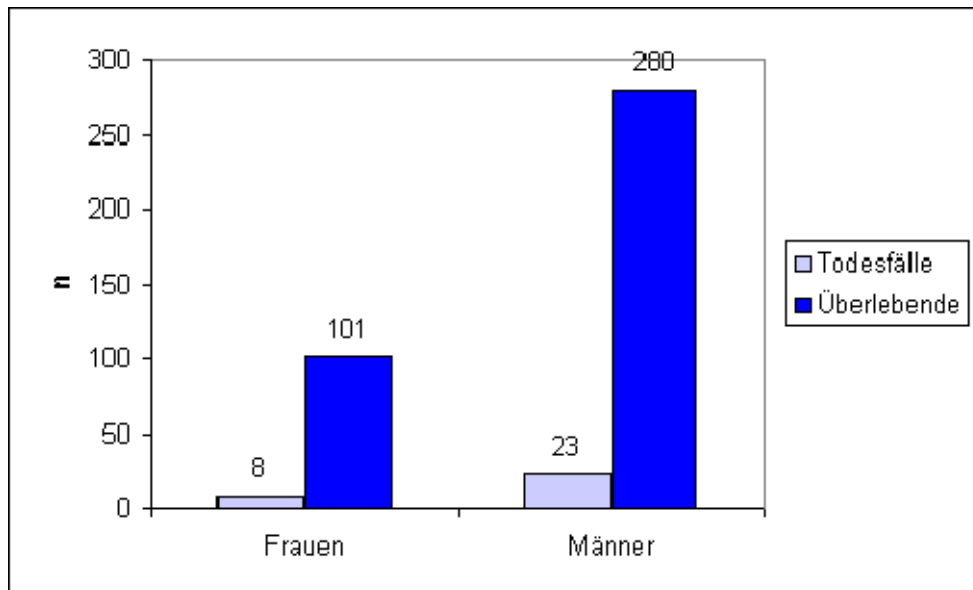


Abb. 26: Mortalität im Vergleich der Geschlechter

In der Gruppe der verstorbenen waren 8 (26%) Frauen. Die Zahl der Frauen unter den Überlebenden betrug 101 (26,5%). Bezüglich des Geschlechtes konnte im t-Test keine Signifikanz festgestellt werden ($p = 0,9$).

3.3.9. 4 Jahre-Mortalität - SDNN

SDNN > 50 ms	SDNN \leq 50 ms	p-Wert
8%	20%	0,0009*

Tab. 8: 4 Jahre-Mortalität – SDNN (*signifikant)

Die 4 Jahre-Mortalität bei Patienten mit SDNN > 50 ms betrug 8%. In der Gruppe der Patienten mit SDNN \leq 50 ms lag sie bei 20%. Demnach wurde eine hohe Signifikanz zwischen der 4 Jahre-Mortalität und der SDNN festgestellt (p= 0,009; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.3.10. 4 Jahre-Mortalität - RMSSD

RMSSD > 15	RMSSD \leq 15	p-Wert
8%	10%	0,8

Tab. 9: 4 Jahre-Mortalität - RMSSD

In den Gruppen mit RMSSD > 15 ms und RMSSD \leq 15 ms waren nach 4 Jahren 8% bzw. 10% der Patienten verstorben. Hinsichtlich RMSSD und 4 Jahre-Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. (p= 0,8; zweiseitiger, ungepaarter t-Test).

3.4. Unabhängige Risikofaktoren bezüglich Gesamtmortalität

(Proportional Hazards Model)

	Relatives Risiko	Konfidenzintervall	p-Wert
Alter +	1,1	1 – 1,2	0,016*
Diabetes ++	1,7	0,6 – 4	0,35
LVEF +	0,95	0,9 – 1,0	0,008*
1,2,3-Gefäßerkrankung +++	1,3	0,7 – 2,4	0,4
LOWN 4 b ++	1,6	0,6 – 5,6	0,4
Geschlecht ++	1	0,3 – 3,1	1
Infarktlokalisierung (VWI : Nicht-VWI) ++	1	0,3 – 2,5	1
SDNN	0,95	0,95 – 1	0,1

Tab. 10: Unabhängige Risikofaktoren bezüglich Gesamtmortalität

(*signifikant; + kontinuierliche Variable; ++ dichotome Variable; +++ klassifizierte Variable)

Im Rahmen des Proportional Hazards Model wurden verschiedene Parameter (Alter, Diabetes mellitus, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Gefäßerkrankung, ventrikuläre Extrasystole Grad Lown 4 b, Geschlecht, Infarktlokalisierung und SDNN) erfasst, um die Unabhängigkeit der Risikofaktoren bezüglich der Gesamtmortalität zu prüfen.

Das Alter zeigte eine hohe Signifikanz ($p = 0,016$) mit einem relativen Risiko von 1,1 und einem Konfidenzintervall zwischen 1–1,2. Somit stellt das Alter einen unabhängigen Risikofaktor bezüglich der Gesamtmortalität dar.

Obwohl Diabetes mellitus ein hohes relatives Risiko aufwies, konnte in Bezug auf die Gesamtmortalität kein signifikanter Hinweis ($p=0,3$) festgestellt werden.

Das relative Risiko hinsichtlich der linksventrikulären Ejektionsfraktion betrug 0,95.

Der p-Wert mit 0,008 unterstrich einen signifikanten Zusammenhang zwischen der LVEF und der Gesamtmortalität. Das Konfidenzintervall lag zwischen 0,9 und 1.

Ein-, Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung zeigten keinen Einfluss ($p=0,4$) auf die Gesamtmortalität.

Auch die ventrikuläre Extrasystolie Grad Lowen 4 b erreicht nicht die Rolle eines unabhängigen Risikofaktors für die Gesamtmortalität, trotz eines relativen Risikos von 1,6 und $p=0,4$.

Unsere Daten zeigten hinsichtlich des Geschlechts ($p=1$) und der Infarktlage ($p=1$) keine Signifikanz bezüglich der Gesamtmortalität.

Die SDNN war im Rahmen des Proportional Hazards Model kein unabhängiger Risikofaktor der Gesamtmortalität ($p=0,1$). Das relative Risiko lag bei 0,95 und das Konfidenzintervall zwischen 0,95 und 1.

4. Diskussion

In dieser Studie handelt es sich um die erste HRV-Analyse bei Patienten mit direkter PTCA in einem Zeitrahmen von 11 ± 9 Tagen nach AMI.

Die Inzidenz der stark gesunkenen HRV, definiert als $SDNN < 50$ ms, ist bei Patienten nach akutem STEMI in der Ära der frühen Reperfusion des Infarktgefäßes, die einer frühen und meist erfolgreichen PTCA (377/412, Tab. 1) zugeführt wurden, niedrig (ca. 7%).

Der mittlere SDNN-Wert befindet sich mit 94 ms nahe dem Schnittpunkt von 100 ms. Jenseits dieses Bereiches werden SDNN-Werte in der Regel als „normal“ betrachtet [53]. In Übereinstimmung mit früheren Studien war die SDNN bei Nicht-Überlebenden niedriger als im Vergleich zu den Überlebenden (Tab. 7).

Nach multivariabler Analyse (Tab. 10) kristallisieren sich nur Alter und (niedrige) linksventrikuläre Pumpfunktion als Prädiktor für die Gesamtmortalität heraus. Möglicherweise ergaben sich durch unsere SDNN-Messungen nach direkter PTCA Werte nahe dem Normbereich, sodass die SDNN kein strenger, unabhängiger Prädiktor der Mortalität während des follow-up (Tab. 10) wurde.

Frühere HRV Studien bezüglich der HRV in der akuten Phase des AMI:

Im Gegensatz zur aktuell präsentierten Studie hat sich in allen vorangegangenen HRV-Studien die Aufmerksamkeit auf die ersten 48 Stunden nach Beginn des AMI gerichtet [81, 95, 98, 106, 137]. Unsere Studie besteht aus einer selektiven Population (siehe Einschlusskriterien, Methodik) mit einer Intervention. Die Reperfusion wurde bei allen Patienten nach dem gleichen Muster durchgeführt.

Bei Patienten mit einer Thrombolyse war die HRV höher als bei Patienten ohne eine Thrombolyse [95]. Über autonome Störungen und beeinträchtigte kardiovaskuläre Reflexe zu Beginn des AMI und nach Reperfusion des ischämischen Myokards wurden in der Ära vor Thrombolyse berichtet [138, 139].

Chakko u. a. [98] beurteilten in einer Substudie, der TIMI-4-Studie, den Verlauf der HRV in den ersten 24 Stunden des AMI. Die HRV in der frühen Phase war höher

und nahm in den folgenden Stunden sowohl bei Patienten mit früher, als auch bei Patienten mit später Reperfusion ab.

Singh u. a. [99] untersuchten 204 Patienten, die in einer Substudie der GUSTO-Studie (Global Utilization of Streptokinase and TPA for occluded arteries) mit verschiedenen thrombolytischen Verfahren behandelt wurden. Vom ersten zum zweiten Tag nach AMI nahm die HRV signifikant ab und die Herzfrequenz stieg leicht an. Ein Anstieg der HRV nach thrombolytischer Therapie wurde soweit nur noch von Kelly u. a. beschrieben [140].

Zabel u. a. berichteten, dass Patienten mit angiographisch dokumentierter koronarer Herzerkrankung im AMI signifikant höhere HRV-Werte innerhalb der ersten Stunde nach Reperfusion zeigten. Dennoch war dieser Unterschied nicht mehr signifikant, nachdem die gesamten 24 Stunden der Aufnahme analysiert wurden.

Außerdem fanden Lombardi u. a. [141] keinen Effekt der thrombolytischen Therapie auf die HRV nach Beurteilung von 20-Minuten-Aufzeichnungen in den früheren Stunden und nach einer Woche nach AMI.

In manchen Studien wurde die HRV als Parameter zur Risikostratifikation zur primären Prophylaxe vom plötzlichen Herztod ausgewählt [142].

Vorhersage der Mortalität nach AMI durch zeitabhängige Parameter SDNN und RMSSD:

Kleiger u. a. [53] zeigten in einer früheren Studie, dass eine SDNN kleiner 50 ms in starkem Zusammenhang mit der Mortalität steht als andere Holter-Variablen (Langzeit-EKG-Variablen).

Eine verminderte SDNN war auch mit einer deutlich erhöhten Mortalität in jeder Stufe der LVEF assoziiert [53].

Nach AMI haben Patienten mit einer SDNN größer 50 ms ein signifikant niedrigeres Mortalitäts-Risiko als Patienten mit einer SDNN kleiner 50 ms [95].

Bei Patienten mit Thrombolyse nimmt die SDNN 60 Tage nach AMI deutlich zu und erreicht nahezu normale Werte [95]. Das bedeutet einen vorübergehenden Abfall der vagalen Aktivität nach AMI [95, 104].

Patienten nach Fibrinolyse haben ein erhöhtes Mortalitäts-Risiko nach 1000 Tagen follow-up, wenn SDNN und RMSSD erniedrigt sind [57].

Die Auswahl der entsprechenden Schnittpunkte des SDNN und RMSSD beziehen sich auf die meisten Autoren, die diese Variablen zur Risikostratifikation verwendet haben [53, 86, 95].

Es besteht ein strenger Zusammenhang zwischen den frequenz- und den zeitbasierten Variablen der HRV [56, 86]. Die SDNN repräsentiert eine Mischung aus sympathischen und parasympathischen Anteilen, wobei die RMSSD nur durch den Parasympathikus beeinflusst wird [125, 143].

Jeder zeitabhängige Parameter besitzt einen signifikanten Zusammenhang mit Mortalitätsendpunkten. Dabei besitzt die SDNN einen höheren Stellenwert als die RMSSD [86]. Im Gegensatz dazu konnten in unserer Studie nur 3 von 31 Todesfällen und 1 von 24 kardialen Todesfällen durch eine SDNN < 50 ms und nur 5 von 31 Todesfällen durch eine RMSSD < 15 ms vorhergesagt werden. Die mögliche Erklärung ist auf die kleine Anzahl unserer Patienten (7%) zurückzuführen, die eine erniedrigte HRV nach direkter PTCA für STEMI aufwiesen.

HRV und Infarktlokalisation:

Frühere Studien berichten, dass die HRV bei Patienten mit Vorderwandinfarkt niedriger war als im Vergleich zum Nicht-Vorderwandinfarkt [97, 98, 99, 137]. Ein vagales Übergewicht, möglicherweise wegen einer höheren Aktivität der vagalen Afferenzen, ist im Falle eines Nicht-Vorderwandinfarktes vorhanden [144, 145]. In unserer Studie fand sich hinsichtlich der Infarktlokalisation kein signifikanter Unterschied.

HRV und Reperfusion der Koronararterie:

In einer früheren Studie [106] führte die frühe Reperfusion zu einer biphasischen Antwort der HRV (ein Abfall der HRV-Parameter in der Stunde der Reperfusion und ein Anstieg in den nachfolgenden Stunden). Dieser Zeitverlauf der HRV bei Patienten mit später Reperfusion zeigte keine signifikante Abnahme in der Zeit der Reperfusion oder einen vorübergehenden Anstieg in den folgenden Stunden.

Die frühe Reperfusion kann die Geometrie des kontraktiven Myokards aufrechterhalten und dadurch die Aktivierung der kardial sympathischen Nervendendigungen verhindern, die bei mechanischer Verzerrung stimuliert werden [94]. Im Gegensatz dazu sind Patienten mit später Reperfusion wahrscheinlich vermehrt durch mechanische Verzerrung gefährdet. Es wird angenommen, dass entweder die Rezeptoren oder die Endigungen der autonomen Nerven bei diesen Patienten nicht mehr aktiv sind [146]. Zusätzlich zu einer konstanten Zunahme der vagalen Aktivität, gingen die Marker der sympathischen Überlegenheit und des sympathovagalen Gleichgewichtes bei den früher reperfundierten Patienten kontinuierlich zurück. Das bedeutet eine Unterdrückung der sympathischen Nervenaktivität nach erfolgreicher, früher Reperfusion. Somit besteht auch eine experimentelle Stütze, dass eine erfolgreiche Reperfusion zu einer Abnahme der sympathischen Erregung führt [91].

In der aktuellen Studie wird deutlich, dass eine hohe Zahl von Patienten sehr früh katheterisiert wurde und dadurch eine frühe Reperfusion erhielt. Die mittlere LVEF lag über 55% (± 15 ; Bereich 10-80%).

Kürzlich bestätigten La Rovere u. a. (147), dass die Kurzzeitparameter der HRV den plötzlichen Tod auch bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz vorhersagen, wobei ein möglicher Nutzen der Defibrillator-Implantation bei Patienten mit abnormer HRV angedeutet wird.

Signifikanter Prädiktor des Überlebens sind in unserer Studie „nur“ Alter und LVEF.

Limitationen:

Eine Einschränkung der vorgelegten Studie ist, dass viele Patienten Medikamente wie beispielsweise Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Benzodiazepine und Opiate erhalten haben, die möglicherweise die HRV beeinflussen können. Jedoch ist in unserer Studiengruppe die Verteilung der Patienten, die diese Medikamente erhalten haben, in allen Subgruppen ähnlich, und die HRV wurde durch diese Medikamente nicht signifikant beeinflusst.

Auch die Verteilung der Patienten mit Diabetes, u.s.w. war in den Subgruppen ähnlich.

Der Ausschluss der Patienten mit Antiarrhythmika der Klasse I basierte auf klinischen Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Mortalitätsrisiko und der Einnahme dieser Medikamente bei Patienten mit KHK zeigten [148].

Ferner wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die einen ungünstigen Effekt auf die HRV ausüben (z. B. Diabetes mellitus), und diese mögen die Studien-Ergebnisse ausgleichen, insofern zeigte die multivariate Analyse keine signifikanten Effekte.

Klinische Bedeutung:

Obgleich die Inzidenz der stark erniedrigten HRV nach direkter PTCA bei STEMI sehr rar erscheint ($< 10\%$), behauptet sie ihre Fähigkeit zur Einschätzung der erhöhten Langzeit-Mortalität. Wie auch immer, diese Auffassung gilt nur für Patienten mit sehr niedriger SDNN.

Insbesondere die Kombination von $SDNN < 50$ ms und niedriger Ejektionsfraktion kann für die weitere Untersuchung von Patienten dienen, die von einer prophylaktischen ICD-Implantation profitieren würden.

5. Zusammenfassung

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems, insbesondere der akute Myokardinfarkt (AMI), stehen in den westlichen Industriestaaten, so auch in Deutschland, an oberster Stelle der Todesursachen

Nach überlebtem Myokardinfarkt wird die Prognose der Patienten einerseits durch Reinfarkte, respektive das Auftreten terminaler Herzinsuffizienz, andererseits durch das Auftreten von malignen Arrhythmien bestimmt.

Von klinischer Bedeutung ist die Identifikation der arrhythmie-gefährdeten Patienten nach Überleben der akuten Infarktphase. Denn insbesondere der plötzliche Herztod stellt ein zentrales Problem für den Postinfarktpatienten dar.

Dies ist die erste Studie, die die Herzfrequenzvariabilität (HRV) bei Patienten untersucht hat, bei denen in der akuten Infarktphase eine komplette Revaskularisation versucht worden war. Gerade in der heutigen Zeit wird die komplette Revaskularisation des Infarktgefäßes immer häufiger durchgeführt. Insofern ist es berechtigt und notwendig, die Inzidenz und Bedeutung der HRV erneut zu evaluieren.

Physiologisch handelt es sich bei der HRV um die Abweichung der Herzfrequenz von einer regelmäßigen Folge. Allgemein gilt eine hohe HRV als Zeichen des Gesunden, eine erniedrigte HRV als Prädiktor eines späteren Arrhythmieereignisses.

In dieser prospektiven Studie wurden 412 Patienten eingeschlossen, bei denen in der Infarktphase grundsätzlich eine direkte perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) durchgeführt wurde. In diesem Patientenkollektiv wurde 11±9 Tage nach überlebtem AMI die HRV gemessen.

Eine Nachbeobachtung nach Entlassung erfolgte routinemäßig nach 30 Tagen und danach alle 6 Monate über insgesamt 4 Jahre.

Alle 412 Patienten, die grundsätzlich einer direkten PTCA zugeführt wurden, überlebten die ersten 30 Tage. Nach einem Jahr waren 2,4% der Patienten verstorben. Am Ende des 2. Jahres betrug die Rate der verstorbenen Patienten des Gesamtkollektivs 3%. Nach 3 Jahren lag die Mortalitätsrate bei 5%. Am Ende des 4. Jahres waren 9% der in die Studie eingeschlossenen Patienten verstorben.

In dieser Studie handelt es sich um die erste HRV-Analyse bei Patienten mit direkter PTCA in einem Zeitrahmen von 11 ± 9 Tagen nach AMI.

Die Inzidenz der stark gesunkenen HRV, definiert als $SDNN < 50$ ms, ist bei Patienten nach akutem ST-Segment Hebungsinfarkt (STEMI) in der Ära der frühen Reperfusion des Infarktgefäßes, die einer frühen und meist erfolgreichen PTCA (377/412) zugeführt wurden, niedrig (ca. 7%).

In der aktuellen Studie betrug die mittlere linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) über 55% (± 15 ; Bereich 10-80%). Damit wird deutlich, dass eine hohe Zahl von Patienten sehr früh katheterisiert wurde und dadurch eine frühe Reperfusion erhielt.

Signifikanter Prädiktor des Überlebens sind in dieser Studie „nur“ Alter und LVEF. Obgleich die Inzidenz der stark erniedrigten HRV nach direkter PTCA bei STEMI sehr rar erscheint ($< 10\%$), behauptet sie ihre Fähigkeit zur Einschätzung der erhöhten Langzeit-Mortalität, insbesondere durch die Kombination von $SDNN < 50$ ms und niedriger LVEF.

6. Summary

Cardiovascular disease, especially acute myocardial infarction (AMI), are the main cause of death in the western countries.

After myocardial infarction the outcome depends on reinfarcts, incidence of heart failure and occurrence of malignant arrhythmias. The identification of the patients at risk after surviving the acute infarction phase is important, because particularly the sudden cardiac death is a central problem of post infarction patients.

HRV represents the variation of the heart rate. Elevated HRV characterises a healthy system and a reduced HRV is a predictor for arrhythmic events.

This is the first investigation to study the heart rate variability (HRV) in patients who had undergone revascularisation in AMI. Nowadays the infarct vessel is often catheterized. A further evaluation of the incidence and significance of HRV is essential.

412 patients were included in this prospective study. Direct percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) was performed in the infarction phase. HRV was determined 11±9 days after AMI. The first evaluation of the follow-up was after 30 days, afterwards half-yearly for about 4 years.

All 412 patient survived the first 30 days. The mortality rate was 2,4 % after the first year, 3% after the second year, 5% after the third year and 9% after the fourth year.

This study is the first HRV analysis in patients with direct PTCA recorded with a time frame of 11±9 days after AMI. A major finding of this study is that the incidence of severely depressed HRV defined as SDNN < 50ms is low (i.e. ~ 7%) in patients who undergo early and mostly succesful PTCA (377/412).

In the present study, mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was about 55% (±15; range 10-80) implying that a high percentage of the patients were catheterized very early and so had early reperfusion.

Significant predictors for survival in this study were “only” age and LVEF.

Although the incidence of severely depressed HRV appears to be a rare finding (< 10%) after direct PTCA for STEMI, it maintains its ability to estimate increased long-term mortality. However, this notion holds for subjects with very low SDNN only.

7. Literaturverzeichnis

1. Murda`h A, McKenna WJ, Camm AJ. Repolarization and alternans: techniques, mechanism, and cardiac vulnerability. *Pacing Clin Electrophysiol* 1997;20: 2641-2657.
2. Perings C, Schoebel FC, Hennersdorf M, et al. Plötzlicher Herztod junger Menschen. *Dtsch med Wschr* 1996;121:1169-1175.
3. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen. *Statistisches Jahrbuch* 2001.
4. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Sterbefälle nach ausgewählten Ursachen im internationalen Vergleich. *Statistisches Jahrbuch* 2001.
5. Zehender, Faber T, Just H. Akute Myokardischämie, ventrikuläre Tachyarrhythmien und plötzlicher Herztod. *Dtsch med Wschr.* 1994;119:1786-1791.
6. WHO MONICA Project 1994. Myocardial infarction and coronary death in the World Health Organisation MONICA Project. *Circulation* 1994;90:583-612.
7. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-414.
8. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation.* 2000;102:118-122.
9. Barr S, Naas A, Freeman M, et al. QT dispersion and sudden unexpected death in chronic heart failure. *Lancet* 1994;343 (8893):327-329.
10. de Luna Bayes AJ, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanism of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J* 1989;117 (1):151-159.

11. de Luna Bayes AJ, Guindo SJ, Vinolas PX. Do silent myocardial ischemia and ventricular arrhythmias interact to result in sudden death. *Cardiol Clin* 1992;10 (3): 449-459.
12. Hort, Strunk W, Eckner FA, et al. Pathologic-anatomic findings in sudden heart death. *Z Kardiol* 1989;78(10):619-632.
13. Myerburg J., Kessler KM, Castellanos A. Sudden cardiac death: epidemiology, transient risk, and intervention assessment. *Ann Intern Med* 1993;119 (12): 1187-1197.
14. Meinertz, Hofmann T, Zehender M. Der plötzliche Herztod: Lässt sich die individuelle Gefährdung vorhersagen? *Z gesamte Inn Med* 1992;47:181-188.
15. Statistisches Bundesamt Wiesbaden. Sterbefälle nach ausgewählten Todesursachen. Statistisches Jahrbuch 2001.
16. Maron J, Roberts WC, McAllister HA, et al. Sudden death in young athletes. *Circulation* 1980;62(2):218-229.
17. Maron J, Shirani J, Poliac, et al. Sudden death in young competitive athletes. Clinical, demographic, and pathological profiles. *JAMA* 1996;276 (3):199-204.
18. Momijama, Hartikainen J, Nagayoshi H, et al. Exercise-induced T-wave alternans as a marker of high risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Jpn Circ J* 1997;61 (8):650-656.
19. Schwartz CJ, Gerrity RG. Anatomical pathology of sudden unexpected cardiac death. *Circulation* 1975;52 (6 Suppl): III 18-26.
20. Brugada P, Andries EW, Mont L et al. Mechanism of sudden cardiac death. *Drugs* 1991;41 Suppl 2:16-23.
21. Mukharji J, Rude R, Poole WK, et al. Risk factors for sudden death after acute

- myocardial infarction: Two year follow up. Am J Cardiol 1984;54:31-36.
22. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. N Engl J Med 1984; 310(18):1137-40.
23. Davies M, Thomas A. Plaque fissuring - the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. British Heart Journal 1985;53:173-177.
24. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. Circulation 1995; 91:2844.
25. Fuster VBL, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. N Engl J Med 1992; 326:242-50, 310-18.
26. Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. Circulation 1994;90:2126-46.
27. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000;20:1262-75.
28. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001;104:365-72.
29. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J 2002;23:1809-1840.
30. Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, et al. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J 1993;69:377-81.

31. Davies M. Acute coronary thrombosis: the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995;16 (Suppl L):3-7.
32. Davies M. The composition of coronary artery plaque. *N Engl J Med* 1997;336: 1312-13.
33. Heeschen C, Goldmann BU, Terres W, et al. Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J* 2000;21:1159-1166.
34. Kong DF, Hasselblad V, Harrington RA, et al. Meta-analysis of survival with platelet glycoprotein lib/IIIa antagonists for percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:651-655.
35. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, et al. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1902-1914.
36. De Vreede QJM, Gorgels APM, Verstraaten MP, et al. Did prognosis after acute myocardial infarction change during the past 30 years? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:689-706.
37. Widdershoven JWMG, Gorgels APM, Vermeer F, et al. Changing characteristics and in-hospital outcome in patients admitted with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1997;18:1073-1080.
38. Geil S, Nowak B, Liebrich A, et al. Die Spätpotentialanalyse in der Diagnostik nach akutem Myokardinfarkt: Risikomarker für den arrhythmiegefährdeten und klinisch symptomatischen Patienten. *Z Kardiologie* 1997;86:883-890.
39. El-Sherif N, Denes P, Katz R, et al. Definition of the best prediction criteria of the time domain signal-averaged electrocardiogram for serious arrhythmic events in the postinfarction period. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:908-914.

40. Savard P, Rouleau, Ferguson J, et al. Risk stratification after myocardial infarction using signal-averaged electrocardiographic criteria adjusted for sex, age and myocardial infarction location. *Circulation* 1997;96:202-213.
41. Steinberg J, Regan A, Sciacca R, et al. Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using signal-averaged electrocardiogram. *Am J Cardiol* 1992;69:13-21.
42. Waldecker B, Waas W, Haberbosch W, et al. Long-term follow-up after direct percutaneous transluminal coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll of Cardiol* 1998;32:1320-1325.
43. Zimmermann M, Sentici A, Adamec R, et al. Long-term prognostic significance of ventricular late potentials after a first acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1997;134:1019-1028.
44. Bigger JT, Fleiss JL, Kleiger R, et al. The relationship among ventricular arrhythmias, left ventricular dysfunction and mortality in the 2 years after myocardial infarction. *Circulation* 1984;69:250-258.
45. Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983;309:331-336.
46. ISIS-2 Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected myocardial infarction. *Lancet* 1988;2:349-360.
47. ISIS-4 Collaborative Group. A randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995;345:669-685.
48. Maggioni A, Zuanetti G, Franzosi MG, et al. Prevalence and prognostic significance of ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction in the fibrinolytic era (GISSI-2). *Circulation* 1993;87:312-322.

49. Breithardt G, Schwarzmaier J, Borggrefe, et al. Prognostic significance of late ventricular potentials after myocardial infarction. *Eur Heart J* 1983;4:487-495.
50. Denniss AR, Richards DA, Cody DV, et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the SAECGs in survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1986;74:731.
51. Farrell T, Bashir Y, Cripps C, et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and the signal-averaged electrocardiogram. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:687-697.
52. Algra A, Tijssen JGP, Roelandt JRTC, et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and the 2 year risk of sudden death. *Circulation* 1993;88:180-185.
53. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT, et al. and for the Multicenter Post-Infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;59: 256-262.
54. La Rovere MT, Speccia G, Mortara A, et al. Baroreflexsensitivity, clinical correlates and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. *Circulation* 1988;78:816-824.
55. Reinhardt L, Mäkijärvi M, Martinez-Rubio A, et al. Reduced beat-to-beat changes of heart rate: An important risk factor after acute myocardial infarction. *Cardiol* 1996; 87:104-111.
56. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability – Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;

93:1043-1065.

57. Zuanetti G, Neilson JMM, Latini R, et al. Prognostic significance of heart rate variability in post-myocardial infarction patients in the fibrinolytic era. The GISSI-2 results. *Circulation* 1996;94:432-436.
58. Hohnloser SH, Klingenhöfen T, Zabel M, et al. Heart rate variability used as an arrhythmia risk stratifier after myocardial infarction. *PACE* 1997;20 (Pt. II):2594-2601.
59. Jalife J, Michaels DC. Neural control of sinoatrial pacemaker activity. In: Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal control of the Heart: Experimental basis and clinical implications*. Armonk, NY: Futura 1994:173-205.
60. Noma A, Trautwein W. Relaxation of the ACh-induced potassium current in the rabbit sinoatrial node cell. *Pflügers Arch* 1978;377:193-200.
61. Osterrieder W, Noma A, Trautwein W. On the kinetics of the potassium channel activated by acetylcholine in the S-A node of the rabbit heart. *Pflügers Arch* 1980;386:101-109.
62. Sakmann B, Noma A, Trautwein W. Acetylcholine activation of single muscarinic K⁺ channels in isolated pacemaker cells of the mammalian heart. *Nature* 1983;303:250-253.
63. Trautwein W, Kameyama M. Intracellular control of calcium and potassium in cardiac cells. *Jpn Heart J* 1986;27:31-50.
64. Brown HF, DiFrancesco D, Noble SJ. How does adrenaline accelerate the heart? *Nature* 1979;280:235-236.
65. DiFrancesco D, Ferroni A, Mazzanti M, et al. Properties of the hyperpolarizing activated current (I_f) in cells isolated from the rabbit sino-atrial node. *J Physiol (Lond)* 1986;377:61-88.

66. Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971;29:437-445.
67. Chess GF, Tam RMK, Calaresu FR. Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. *Am J Physiol* 1975;228:775-780.
68. Hales S. In: *Statistical Essays* Vol. 2. 1735;1-86.
69. Akselrod S. Components of heart rate variability. In: Malik M, Camm AJ. *Heart rate variability*. Futura 1995. Vol. 12.;147-164.
70. Schlomka G, Buschmann W, Schulte-Krumpen T. Über die Abhängigkeit der respiratorischen Arrhythmie von der Schlagfrequenz und dem Lebensalter. *Z Kreislaufforsch* 1937;29:510-524.
71. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns preceding fetal death: further observations. *Am J Obstet Gynecol* 1965;87:814-826.
72. Ewing DJ, Martin CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years` experience in diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:491-8.
73. Sayers BM. Analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:17-32.
74. Penaz J, Roukenz J, Van der Waal HJ. In: Drischel H, Tiedt N eds. *Spectral Analysis of Some Spontaneous Rhythms in the Circulation*. Leipzig, Germany: Biokybernetik, Karl Marx University; 1968:233-241.
75. Luczak H, Laurant WJ. An analysis of heart rate variability. *Ergonomics* 1973;16:85-97.
76. Hirsch JA, Bishop B. Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate. *Am J Physiol* 1981;241:H620-H629.

77. Kotler MN, Tabatznik B, Mower MM et al. Prognostic significance of Ventricular ectopic beats with respect to sudden death in the late postinfarction period. *Circulation* 1973;47:959-966.
78. Moss AJ, Davis HT, DeCamilla J et al. Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction. *Circulation* 1978;60:998-1003.
79. Bigger JT, Weld FM. Analysis of prognostic significance of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Br Heart J* 1981;45:717-724.
80. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust* 1978;2:52-53.
81. Malik M, Farrell T, Cripps T, et al. Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction: selection of optimal processing techniques. *Eur Heart J* 1989;10:1060-1074.
82. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:164-171.
83. Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, et al. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat to beat cardiovascular control. *Science* 1981;213:220-222.
84. Pomaranz M, Macaulay RJB, Caudill MA, et al. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. *Am J Physiol* 1985;248: H151-H153.
85. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympathovagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res* 1986;59:178-193.

86. Bigger JT, Fleiss JL, Steinman RC, et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart rate variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1992;69:891-898.
87. Zabel M, Klingenhöben T, Hohnloser SH. Changes in autonomic tone following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction – assessment by analysis of heart rate variability. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1994;5: 211-218.
88. Lombardi F, Sandrone G, Mortara A, et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am Heart J* 1992; 123:1521-1529.
89. Bigger JT, Kleiger BR, Fleiss JL, et al. and for the Multicenter Post-Infarction Research Group. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:208-215.
90. Schwartz PJ, Vanoli E, Stramba-Badiale M, et al. Autonomic mechanisms and sudden death. New insights from analysis of baroreceptor reflexes in conscious dogs with and without a myocardial infarction. *Circulation* 1988; 78:969-979.
91. Malliani A, Schwartz PJ, Zanchetti A. A sympathetic reflex elicited by experimental coronary occlusion. *Am J Physiol* 1969;217:703-709.
92. Brown AM, Malliani A. Spinal sympathetic reflexes initiated by coronary receptors. *J Physiol* 1971;212:685-705.
93. Schwartz PJ, Pagani M, Lombardi F, et al. A cardio-cardiac sympatho-vagal reflex in the cat. *Circ Res* 1973;32:215-220.
94. Malliani A, Recordati G, Schwartz PJ. Nervous activity of afferent cardiac sympathetic fibres with atrial and ventricular endings. *J Physiol* 1973;229:

457-469.

95. Casolo GC, Stroder P, Signorini C, et al. Heart rate variability during the acute phase of myocardial infarction. *Circulation* 1991;85:2073-2079.
96. McArey D, Neilson JMM, Ewing DJ, et al. Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1989;62:165-170.
97. Pipilis A, Flather M, Ormerod O, et al. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am J Cardiol* 1991;67:1137-1139.
98. Chakko S, Fernandez A, Sequeira R, et al. Heart rate variability during the first 24 hours of successfully reperfused acute myocardial infarction: paradoxical decrease after reperfusion. *Am Heart J* 1996;132:586-592.
99. Singh N, Mironov D, Armstrong PW, et al. Heart rate variability assessment early after acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;93:1388-1395.
100. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1643-1649.
101. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med* 1976;294:1165-1170.
102. Schwartz PJ, La Rovere MT, Vanoli E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. *Circulation* 1992;85(Suppl.I):I-77-I-91.
103. Billman GE, Schwartz PJ, Stone HL. Baroreceptor reflex control of heart rate: A predictor of sudden cardiac death. *Circulation* 1982;66:874-880.
104. Rothschild M, Rothschild A, Pfeifer M. Temporal decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*

1988;18:728-732.

105. De Ferrari GM, Vanoli E, Schwartz PJ. Cardiac vagal activity, myocardial ischemia and sudden death. In DP Zipes, J Jalife (eds.): Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Philadelphia, W.B. Saunders 1995, pp 422-434.
106. Bonnemeier H, Hartmann F, Wiegand UKH, et al. Heart rate variability in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. Am J Cardiol 2000;85:815-820.
107. Rich MW, Saini JS, Kleiger RE, et al. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. Am J Cardiol 1988;62:714-717.
108. Kleiger RE, Miller JP, Krone RJ, et al. and for the Multicenter Post-Infarction Research Group. The independence of cycle length variability and exercise testing on predicting mortality of patients surviving acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990;65:408-411.
109. Cripps TR, Malik M, Farrell TG, et al. Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction: Clinical evaluation of a new analysis method. Br Heart J 1991;65:14-19.
110. Bigger JT Jr, Fleiss JL, Rolnitzky LM, et al. The ability of several short-term measures of RR variability to predict mortality after myocardial infarction. Circulation 1993;88:927-934.
111. Tsuji H, Venditti FJ Jr, Manders ES, et al. Reduced heart rate variability and mortality risk in an elderly cohort. The Framingham heart study. Circulation 1994;90:878-883.
112. Copie X, Hnatkova K, Staunton A, et al. Predictive power of increased heart rate versus depressed left ventricular ejection fraction and heart rate variability for risk stratification after myocardial infarction. Results of a two-

year follow-up study. J Am Coll Cardiol 1996;27:270-276.

113. Odemuyiwa O, Malik M, Farrell T, et al. Comparison of the predictive characteristics of heart rate variability index and left ventricular ejection fraction for allcause mortality, arrhythmic events and sudden death after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1991;68:434-439.
114. Malik M, Camm AJ. Heart rate variability and clinical cardiology. Br Heart J 1994;71:3-6.
115. Bigger JT Jr. Spectral analysis of R-R variability to evaluate autonomic physiology and pharmacology and to predict cardiovascular outcomes in humans. In DP Zipes, J Jalife (eds.): Cardiac Electrophysiology. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 1995, pp. 1151-1170.
116. Schulze BA, Strauss HW, Pitt B. Sudden death in the year following myocardial infarction. Relation to ventricular premature contractions in the late hospital phase and left ventricular ejection fraction. Am J Med 1977; 62(2):192-9.
117. Solomon SD, Zelenkofske S, McMurray JJ, et al. sudden death in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction, heart failure, or both. N Engl j Med 2005;352(25):2581-8.
118. Marchant B, Stevenson R, Vaishnav S, et al. Influence of the autonomic nervous system on circadian patterns of myocardial ischemia: comparison of stable angina with the early postinfarction period. Br Heart J 1994; 71(4):329-33.
119. Kamalesh M, Burger AJ, Kumar S, et al. Reproducibility of time and frequency domain analysis of heart rate variability in patients with chronic stable angina. Pacing Clin Electrophysiol 1995;18(11):1991-4.
120. Hayana J, Jiang W, Waugh R, et al. Stability over time of circadian rhythm of

variability of heart rate in patients with stable coronary artery disease. *Am Heart J* 1997;134(3):411-8.

121. Counihan PJ, Fei L, Bashir Y, et al. Assessment of heart rate variability in hypertrophic cardiomyopathy: association with clinical and prognostic features. *Circulation* 1993;88:1682-1690.
122. Casolo G, Balli E, Taddei T, et al. Decreased spontaneous heart rate variability on congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989;64:1162-1167.
123. Kienzle MG, Ferguson DW, Birkett CL, et al. Clinical hemodynamic and sympathetic neural correlates of heart rate variability in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1992;69:482-485.
124. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, et al. Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1997;79(12):1645-1650.
125. Lotze U, Özbek C, Gerk U, et al. Early time course of heart rate variability after thrombolytic and delayed interventional therapy for acute myocardial infarction. *Cardiol* 1999;92:256-263.
126. Rentrop K, Cohen M, Blanke H, et al. Changes in collateral filling immediately following controlled coronary occlusion by an angioplasty balloon in man. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-592.
127. Committee on Management of Acute Myocardial Infarction: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1328-1419.
128. Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue

plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76:142-154.

129. Ryan TH, Baumann WB, Kennedy JW, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1993;2987-3007.
130. Detre KM, Holmes DR, Holubkov R, et al. Incidence and consequences of periprocedural occlusion. The 1985 – 1986 national heart, lung and blood institute percutaneous transluminal coronary angioplasty registry. *Circulation* 1990;82:739-750.
131. Kuntz RE, Gibson CM, Nobuyoshi M, et al. Generalized model of restenosis after conventional balloon angioplasty, stenting and directional atherectomy. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:15-25.
132. Saul JP, Albrechts P, Berger RD, et al. Analysis of long-term heart rate variability: methods, I/f scaling and implications. In: *Computers in Cardiology 1987*. Washington, DC: IEEE Computer Society Press 1988:419-422.
133. Kleiger RE, Bigger JT, Bosner MS, et al. Stability over time of variables measuring heart rate variability in normal subjects. *Am J Cardiol* 1991;68:626-630.
134. Van Hoogenhuyze DK, Weinstein N, Martin GJ, et al. Reproducibility and relation to mean heart rate of heart rate variability in normal subjects and patients with congestive heart failure secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;68:1668-1676.
135. Kautzner J. Reproducibility of heart rate variability measurement. In: Malik M, Camm AJ, eds. *Heart rate variability*. Armonk, NY: Futura 1995:165-171.
136. Bigger JT, Fleiss JL, Rolnitzsky LM, et al. Stability over time of heart period variability in patients with previous myocardial infarction and ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1992;69:718-723.

137. Luria MH, Sapoznikov D, Gilon D, et al. Early heart rate variability alterations after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1993;125:676-681.
138. Webb SW, Adgey AAJ, Pantridge JF. Autonomic disturbance at onset of acute myocardial infarction. *Br Med J* 1972;3:89-92.
139. Wei JY, Markis JE, Malagold M, et al. Cardiovascular reflexes stimulated by reperfusion of ischemic myocardium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1983;67:796-801.
140. Kelly PA, Nolan J, Wilson JI, et al. Preservation of autonomic function following successful reperfusion with streptokinase within 12 hours of the onset of acute myocardial infarction. *A J Cardiology* 1997;79:203-205.
141. Lombardi F, Sandrone G, Spinnler MT, et al. Heart rate variability in the early phase of an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996;77:1037-1044.
142. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; Vol. 346, No. 12:877-883.
143. Osterhues HH, Kochs M, Hombach V. Time-dependent changes of heart rate variability after percutaneous transluminal angioplasty. *Am Heart J* 1998;135:755-761.
144. Thames MD, Klopfenstein HS, Abboud FM, et al. Preferential distribution of inhibitory cardiac receptors with vagal afferents to the inferoposterior wall of the left ventricle during coronary occlusion in the dog. *Circ Res* 1978;43: 512-519.
145. Weaver LC, Danos LM, Oehl RS, et al. Contrasting reflex influences of cardiac afferent nerves during coronary occlusion. *Am J Physiol* 1981;240: 620-629.

146. Barber MJ, Mueller TM, Davies BG, et al. Interruption of sympathetic vagal-mediated afferent responses by transmural myocardial infarction. *Circulation* 1985;72:623-631.
147. La Rovere MT, Pinna GD, Maestri R, et al. Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients. *Circulation* 2003;107(4):565-570.
148. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. *Circulation* 1994;90(4):1765-1763.

8. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Nedim Soydan
Geburtsort:	Bad Nauheim
Geburtsdatum:	07.03.1972
Familienstand:	ledig
Nationalität:	Deutsch (seit 22.09.2005; vorher: Türkisch)

Schulischer Werdegang

9/1977–6/1980:	Grundschule, Aybasti – Ordu, Türkei
8/1980–7/1984:	Grundschule und Förderstufe, Butzbach
8/1984–6/1992:	Weidig-Gymnasium, Butzbach
03.06.1992	Abitur

Studium

10/1992:	Beginn des Medizinstudiums an der Justus-Liebig-Universität Giessen
07.04.1995:	Ärztliche Vorprüfung
09.08.1996:	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
07.09.1998:	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
25.10.1999:	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Abschluss des Medizinstudiums an der Justus-Liebig-Universität Giessen

Praktisches Jahr

10/1998-2/1999:	Innere Medizin an der Medizinischen Fakultät Cerrahpasa, Universität Istanbul, Türkei
2/1999-6/1999:	Chirurgie an der Justus-Liebig-Universität, Giessen
6/1999-9/1999:	Pädiatrie an der Justus-Liebig-Universität, Giessen

Beruflicher Werdegang

01.05.2000-31.10.2001:	Arzt im Praktikum in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Giessen
seit 01.11.2001:	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik und Poliklinik III, Universitätsklinikum Giessen

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. B. Waldecker danke ich für die Themenstellung, die Möglichkeit der wissenschaftlichen Mitarbeit in der Abteilung für Elektrophysiologie/Kardiologie sowie die ausgezeichnete und intensive Betreuung während der Doktorarbeit.

Herrn Dr. A. Erdogan danke ich für die ausgezeichnete Betreuung und die intensive Zusammenarbeit zu jeder Phase der Doktorarbeit.

Herrn Dr. M. Coch danke ich für die ausgezeichnete Betreuung während der Doktorarbeit.

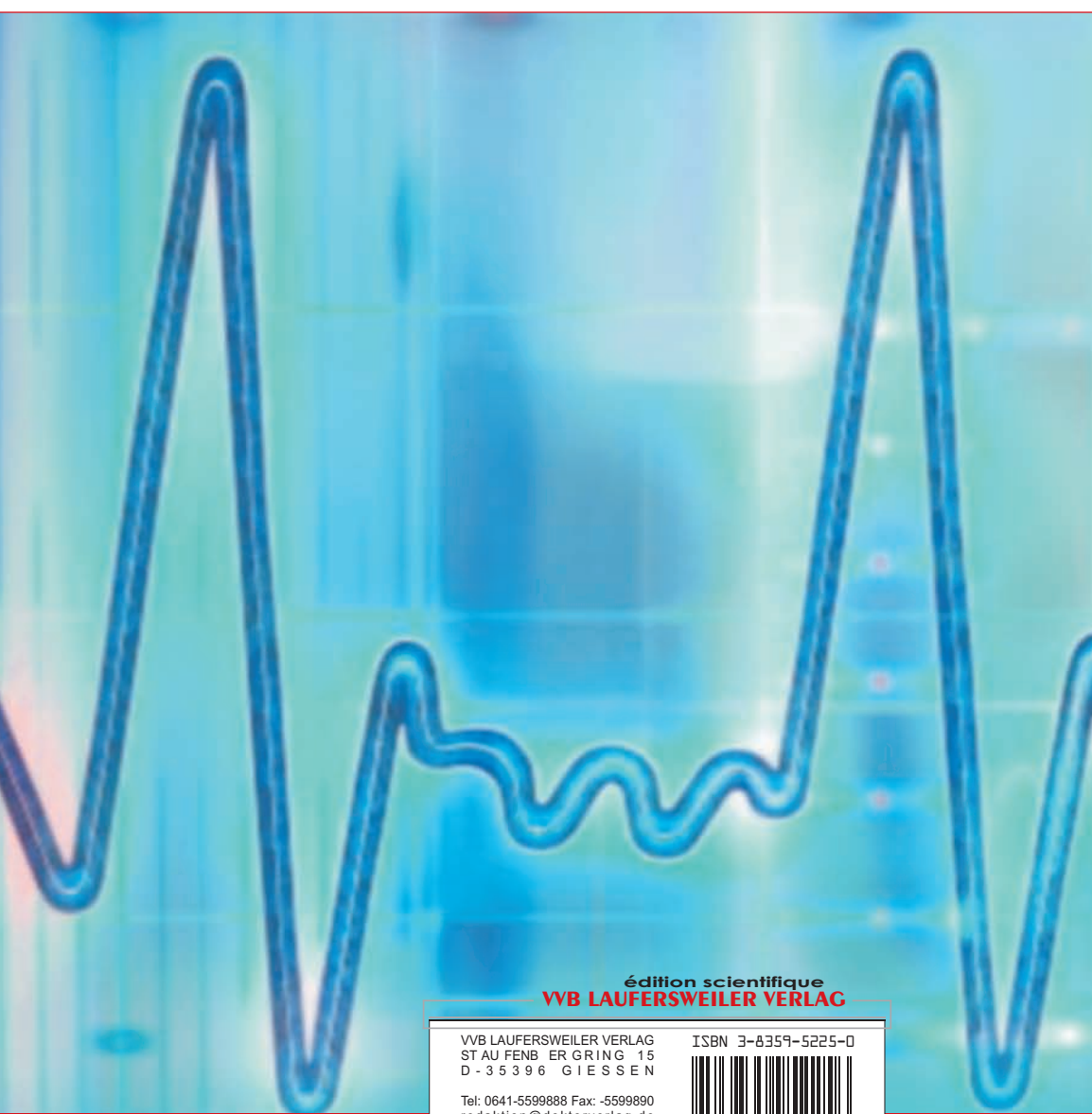
Herrn Prof. Dr. H. H. Tillmanns danke ich für die Möglichkeit der wissenschaftlichen Arbeit in der Abteilung für Kardiologie der Medizinischen Klinik der Justus-Liebig-Universität Giessen.

Weiterhin bedanke ich mich bei den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der kardiologischen Ambulanz sowie der Elektrophysiologie der Medizinischen Klinik I für die Erlernung der Auswertung von Langzeit-Elektrokardiogrammen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern und meinen Schwestern für die stets vorhandene Unterstützung.

Der Dank geht auch an viele Freunde(innen) für die großartige Motivation.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbstständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Giessen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.



édition scientifique
VVB LAUFERSWEILER VERLAG

VVB LAUFERSWEILER VERLAG
STAU FENB ER GRING 15
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890
redaktion@doktorverlag.de
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5225-0



9 783835 495225 >